Nota Técnica 59672

Data de conclusão: 05/01/2022 19:16:53

Paciente

Idade: 52 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 59672

CID: C53.9 - Neoplasia maligna do colo do útero, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna do colo do útero, não especificada

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: BEVACIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: bevacizumabe 1020 mg EV a cada 21 dias

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia citotóxica

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante que tem a capacidade de se ligar e neutralizar seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), inibindo por sua vez a ligação deste a seus receptores Flt-1 e KDR na superfície das células endoteliais. A partir da neutralização da atividade biológica de VEGF tem-se a redução da vascularização de tumores, o que compromete o crescimento tumoral (2).
O principal estudo que avaliou a eficácia e a segurança do bevacizumabe no tratamento de câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático foi o estudo GOG (Gynecologic Oncology Group) 240 (4), um ensaio clínico de fase III, aberto, conduzido em 164 instituições nos Estados Unidos e Espanha. Foram incluídas mulheres, com diagnóstico de câncer de colo de útero (carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma) em estágio avançado IVB (com metástase em órgãos distantes, como é o caso em tela), persistente ou recorrente, que não fossem elegíveis ao tratamento curativo com cirurgia e/ou radioterapia e cujo ECOG Performance Status fosse 0 ou 1, ou seja, estar totalmente ativas ou apresentar restrições para realização de atividade física extenuante, mas ainda serem capazes de caminhar. Além disso, deveriam apresentar funções hematológica, renal e hepática adequadas, bem como parâmetros de coagulação sanguínea satisfatórios. As participantes deveriam estar recuperadas de efeitos de cirurgia, radioterapia ou quimioradioterapia, as quais deveriam ter sido realizadas há, no mínimo, seis, três e seis meses, respectivamente. As participantes também não poderiam apresentar infecção que requeresse antibióticos. Ao total, 425 mulheres foram randomizadas para um dos quatro grupos de intervenção, administrados em intervalos de 21 dias: (i) cisplatina (50 mg/m2 de superfície corporal) + paclitaxel (135 ou 175 mg/m2 de superfície corporal), 114 mulheres; (ii) topotecano (0,75mg/m2 de superfície corporal) + paclitaxel, 111 mulheres; (iii) bevacizumabe (15 mg/Kg) + cisplatina + paclitaxel, 115 mulheres; e (iv) bevacizumabe + topotecano + paclitaxel, 112 mulheres. Os desfechos primários foram a sobrevida global e frequência e gravidade dos eventos adversos relacionados a cada regime. Foram desfechos secundários a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta. Foram também avaliados os desfechos de qualidade de vida, dor e neurotoxicidade. A maioria das participantes (72%) apresentava doença recorrente, 17% doença metastática e o restante (11%) doença persistente. Mais de 70% das participantes de todos os grupos já haviam recebido tratamento com cisplatina. Até 36 meses de acompanhamento, a adição de bevacizumabe à quimioterapia foi associada ao aumento da sobrevida geral: mediana de 17,0 vs. 13,3 meses com razão de riscos (HR) para morte de 0,71 (IC98% 0,54 a 0,95; P=0,004). Além disso, a taxa de resposta ao tratamento foi mais alta no grupo de pacientes que usou bevacizumabe (48% vs. 36%, P=0,008). Com relação à ocorrência de eventos adversos, mais participantes que utilizaram bevacizumabe apresentaram eventos de grau ≥2, como hipertensão (25% vs. 2%, p<0,001); fístula gastrointestinal de grau ≥3 (3% vs. 0%, p=0,02); fístula no total (6% vs. <1%, p=0,002); neutropenia de grau ≥4 (35% vs. 26%, p=0,04), tromboembolismo (8% vs. 1%, p=0,001). Em 36 meses, 97% das pacientes descontinuaram o tratamento, sendo a principal razão a progressão da doença (51% das pacientes que não utilizaram bevacizumabe, e 38% das participantes que utilizaram bevacizumabe). A descontinuação devido a evento adverso foi maior no grupo de mulheres que utilizou bevacizumabe (25% vs. 16%). Do total de pacientes randomizadas (425), 390 (91,76%) completaram os questionários de avaliação de qualidade de vida, dor e neurotoxicidade e pelo menos um questionário posterior na avaliação até 36 meses, sendo

incluídos nessa análise. Não houve diferença entre as participantes que receberam ou não bevacizumabe na escala de qualidade de vida. Também não foi observada diferença entre as participantes que utilizaram e não utilizaram bevacizumabe na chance de experienciar dor e na gravidade da dor. Mais participantes que receberam quimioterapia sem adição de bevacizumabe apresentaram sintomas de neurotoxicidade.
Além deste estudo, uma metanálise em rede avaliou o uso do bevacizumabe no tratamento de câncer do colo de útero está descrita no relatório da CONITEC (2). A rede de sobrevida global incluiu 11 braços de tratamento de cinco estudos. Em resumo, este estudo demonstrou que o tratamento com bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel foi superior a paclitaxel + topotecano; cisplatina em monoterapia; cisplatina + topotecano; cisplatina + gencitabina; e cisplatina + paclitaxel. Bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel apresentou a maior probabilidade (0,689) de ser o tratamento mais eficaz. Bevacizumabe + topotecano + paclitaxel foi superior a cisplatina em monoterapia e maior probabilidade de ser o segundo tratamento mais eficaz. A monoterapia com cisplatina apresentou a maior probabilidade (0,667) de ser o tratamento menos eficaz. Esta avaliação tem como limitações principais o pequeno número de estudos incluídos, o que não permitiu análises de sensibilidade, e o fato de boa parte dos estudos apresentarem alto risco de viés de desempenho e viés de detecção por não serem cegos.
Mais recentemente, foi publicada uma revisão sistemática do grupo Cochrane avaliando o uso de inibidores VEGF em pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático (5). Foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados, totalizando 808 pacientes. O único estudo localizado e incluído que utilizou bevacizumabe foi o já citado GOG 240 (4). Os autores dessa revisão sistemática concluíram que o bevacizumabe mais quimioterapia versus quimioterapia pode resultar em menor risco de morte em comparação à quimioterapia sozinha (HR 0,77; IC95% 0,62 a 0,95). No entanto, provavelmente existem eventos adversos incluindo perfurações gastrointestinais ou fístulas (razão de risco (RR) 18,00; IC95% 2,42 a 133,67); eventos tromboembólicos graves (RR 4,5; IC95% 1,55 a 13,08); e hipertensão (RR 13,75; IC95% 5,07 a 37,29). Também pode haver uma maior incidência de hemorragia grave (RR 5,00; IC95% 1,11 a 22,56). Além disso, a incidência de eventos adversos graves é provavelmente maior (RR 1,44; IC95% 1,16 a 1,79). Além disso, os autores avaliaram a custo efetividade, descrevendo relação custo-efetividade incremental de US$ 295.164,00 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). A conclusão dos autores é que há incerteza dos benefícios do uso de bevacizumabe e que provavelmente aumenta os eventos adversos específicos (perfurações gastrointestinais ou fístulas, eventos tromboembólicos, hipertensão) e eventos adversos graves.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Possível aumento marginal na sobrevida global (incremento mediano de 3,7 meses de sobrevida em relação ao tratamento disponível na rede pública).

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso do bevacizumabe no tratamento de câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático está associado a um possível aumento marginal na sobrevida global (cerca de 4 meses), sem impacto na qualidade de vida das pacientes. Esta informação é

derivada de um único estudo, no qual somente foram incluídas pacientes com ECOG 0 ou 1 e sem outras comorbidades importantes.
Por fim, o medicamento possui custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. A CONITEC avaliou o medicamento neste cenário clínico em 2017, cujo parecer mostrou-se desfavorável à incorporação do no SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas:

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Câncer do colo do útero - versão para Profissionais de Saúde. Disponível em https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero/profissional-de-saude

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias. Bevacizumabe para o Tratamento de Câncer de Colo de Útero Persistente, Recorrente ou Metastático. Relatório Nº 242. Janeiro/2017. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/RELATORIO_Bevacizumabe_Cancer_ColodeUtero_FINAL_242_2017.pdf

3. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Cervical Cancer. Version 4.2019 — March 29, 2019. Disponível _____ em https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf

4. Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014 Feb 20;370(8):734-43.

5. Chuai Y, Rizzuto I, Zhang X, Li Y, Dai G, Otter SJ, Bharathan R, Stewart A, Wang A. Vascular endothelial growth factor (VEGF) targeting therapy for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2021 Mar 4;3:CD013348.

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portadora de neoplasia de colo uterino metastática para fígado. Já realizou tratamento com quimioterapia (cisplatina) e radioterapia. Pleiteia acesso ao medicamento bevacizumabe para uso em associação com quimioterapia.
O câncer do colo do útero é o terceiro tumor mais frequente e é a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (1). As principais causas de câncer de colo de útero são

infecções persistentes por alguns tipos do Papilomavírus Humano (HPV). Atualmente, são reconhecidos 13 tipos de HPV como oncogênicos pela International Agency for Research on Cancer (IARC), com destaque para 16 e 18 responsáveis por cerca de 70% dos casos de câncer. As infecções por estes agentes são frequentes e, geralmente, não causam doença. Entretanto, em alguns casos, podem ocorrer alterações celulares com consequente evolução para o câncer. Essas alterações podem ser facilmente detectadas a partir do exame preventivo, também conhecido como Papanicolaou (1). Na maioria dos casos pacientes com câncer cervical em estádios iniciais não apresentam sintomas, mas quando apresentam, os principais são sangramento vaginal intermitente ou após a relação sexual e secreção vaginal anormal. Sintomas de câncer do colo de útero avançado incluem dor nas costas, fadiga, escape de urina ou fezes para a vagina, dor pélvica e perda de peso.

O tratamento do câncer do colo de útero deve ser avaliado e orientado de acordo com o histórico e condições clínicas de cada paciente. O principal objetivo terapêutico é o aumento da sobrevida global e, principalmente, da sobrevida livre de progressão da doença, visto a importância de se proporcionar um ganho de vida associado a uma melhor qualidade de vida, com redução de limitações e problemas decorrentes da doença (2). Guia de prática clínica da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) recomenda que para pacientes com câncer do colo de útero metastático seja utilizada quimioterapia combinada com platina com ou sem bevacizumabe. A radioterapia individualizada pode ser considerada para controle da doença pélvica e outros sintomas. Além disso, a terapia paliativa também é citada como opção neste documento (3).