

Nota Técnica 64841

Data de conclusão: 16/02/2022 15:07:11

Paciente

Idade: 56 anos

Sexo: Masculino

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: 4ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 64841

CID: B97.7 - Papilomavírus, como causa de doenças classificadas em outros capítulos

Diagnóstico: Papilomavírus e Paralisia das cordas vocais e da laringe

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: Aplicar 1 frasco na prega vocal no transoperatório.

Posologia: bevacizumabe 25 mg/ml solução injetável, 1 ampola. Aplicar 1 frasco na prega vocal no transoperatório.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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? Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento cirúrgico

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 5.674,70

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: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), ao qual se conecta, bloqueando-o (3). Dessa forma, age reduzindo a vascularização tumoral com efeito em sua progressão. Por esse motivo, é utilizado no tratamento de câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário; de câncer de colo do útero; câncer de mama; de câncer de pulmão; e de câncer de células renais.

Alguns estudos avaliaram a injeção intralesional de bevacizumabe em pacientes com papilomatose respiratória recorrente no momento do tratamento cirúrgico (4). Dentre eles, o único ensaio clínico que fez essa avaliação foi um estudo aberto, com 20 pacientes adultos com papilomatose respiratória recorrente de prega vocal bilateral (5). Os pacientes foram tratados com procedimento a laser e injeção de bevacizumabe na prega vocal que, na apresentação inicial, apresentava maior volume da doença. Para comparação, uma injeção sham com solução salina foi administrada na outra prega vocal. A resolução da doença foi comparada entre as pregas vocais dos sujeitos, e medidas objetivas da função vocal (acústica, aerodinâmica), bem como a autoavaliação da função vocal dos pacientes (pesquisa de Qualidade de Vida Relacionada à Voz), foram obtidas. Após 4 injeções, 3 dos 20 pacientes não apresentavam doença discernível em nenhuma das pregas vocais. Dos 17 indivíduos restantes, 16 tiveram menos doença na prega vocal tratada com bevacizumabe, apesar de ser a região mais acometida inicialmente. Apenas 1 dos 17 apresentava mais doença na prega vocal tratada com bevacizumabe após 4 injeções. Além disso, 7 dos 20 pacientes (35%) não necessitaram de procedimento a laser na prega vocal que recebeu 4 injeções de bevacizumabe, em comparação com 3 das 20 pregas vocais (15%) que foram tratadas apenas com laser. Todas as medidas da função vocal apresentaram melhorias estatisticamente significativas no pós-tratamento.

Um segundo estudo avaliou diferentes doses de bevacizumabe para injeção intralesional em pacientes com papilomatose respiratória recorrente (6). Duas coortes de pacientes adultos foram avaliadas. No primeiro grupo, foi realizada uma análise prospectiva dos pacientes após a participação no ensaio clínico inicial com dose inferior em um único local (7,5 a 12,5 mg) (5). Eles receberam doses mais altas de bevacizumabe laríngeo sublesional (15 a 50 mg no total) com medições fisiológicas, hematológicas e de química sérica detalhadas realizadas antes e depois de cada injeção de bevacizumabe. Uma segunda coorte de pacientes recebeu injeções laríngeas sublesionais de bevacizumabe (15 a 88 mg no total) sem medidas fisiológicas e foi submetida a uma análise retrospectiva das complicações relatadas. Cem sessões consecutivas de injeção laríngea com bevacizumabe foram realizadas em 43 pacientes, com uma dose média de 30 mg no total por tratamento (variação de 15 a 88 mg). Sessenta e três das 100 sessões foram acompanhadas por tratamento com laser do papiloma antes das injeções de bevacizumabe. Dezoito pacientes (coorte 1) foram submetidos a avaliação fisiológica detalhada e nenhuma disfunção foi observada. Não houve complicações locais ou sistêmicas da administração de bevacizumabe. O segundo grupo de 25 pacientes (coorte 2) também não relatou complicações locais ou sistêmicas significativas. Nenhum grupo de pacientes apresentou problema de lesão local na laringe.

Em 2017, uma revisão sistemática da literatura foi realizada para avaliar o uso de cidofovir ou bevacizumabe intralesional como adjuvante na papilomatose respiratória recorrente em adultos (7). De total de 254 estudos identificados, 16 foram selecionados para revisão de texto completo, incluindo 14 para cidofovir e 2 para bevacizumabe. A taxa de remissão foi o

desfecho mais comumente relatado. Dos 16 estudos, 12 (75%) foram classificados como de baixa qualidade. Os dois estudos do bevacizumabe foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisa, sendo que um deles foi o ensaio clínico já descrito anteriormente (5), totalizando 30 pacientes. Destes 30 pacientes tratados com bevacizumabe, 7 (23,3%) alcançaram remissão completa, enquanto 11 (36,6%) continuaram a ser tratados com injeções apenas para controle da doença. Nenhum estudo de bevacizumabe relatou acompanhamento de pelo menos 1 ano.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: possível aumento da taxa de resposta ao tratamento.

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

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: A injeção intralesional de bevacizumabe em pacientes com papilomatose respiratória recorrente foi avaliada em apenas um ensaio clínico que incluiu 20 pacientes, com benefício discreto na corda vocal em que o medicamento foi aplicado. Além disso, o regime terapêutico deste estudo é diferente daquele pleiteado (no estudo foram feitas aplicações repetidas e é pleiteada uma única aplicação). Por fim, este uso do medicamento não está registrado pela agência sanitária brasileira (ANVISA), configurando um uso off label.

Há evidências científicas? Sim

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

Referências bibliográficas:

1. Paintal A. Pathology of head and neck neoplasms. UpToDate. Topic 3375. Version 40.0.
2. Bruch JM, Kamani DV. Hoarseness in adults. UpToDate. Topic 6851. Version 43.0
3. [Ferrara N, Hillan KJ, Gerber H-P, Novotny W. Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. Nat Rev Drug Discov. 2004;3\(5\):391–400.](#)
4. Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. Laryngoscope Investig Otolaryngol. 2021 Mar 13;6(2):340-345.
5. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, Freeman MW, Halvorsen YD, Hillman RE. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2011 Oct;120(10):627-34.
6. Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, Barbu AM, Burns JA, Freeman MW, Halvorsen YD, Hillman RE, Zeitels SM. Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for

the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012 Sep;121(9):587-93.

7. Drejet S, Halum S, Brigger M, Skopelja E, Parker NP. A Systematic Review: Outcomes in Adult Recurrent Respiratory Papillomatosis Treated with Intralesional Cidofovir or Bevacizumab. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017 Mar;156(3):435-441.

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 laudos médicos informando ser portadora de papilomatose laríngea recorrente. Para tratamento desta condição está sendo planejado procedimento cirúrgico para remoção de lesões e aplicação do medicamento pleiteado (bevacizumabe) na laringe. Além disso, no processo está anexado documento de alta hospitalar que consta que o paciente apresenta as comorbidades cardiopatia isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal crônica, diabetes melito, hipertensão arterial sistêmica, com uso de diversos medicamentos para controle dessas doenças.

A papilomatose respiratória recorrente é uma condição caracterizada pelo desenvolvimento de papilomas no trato respiratório e está associada aos papilomavírus humanos tipos 6 e 11. A doença pode ocorrer em crianças e adultos, e os pacientes podem apresentar sintomas que variam de rouquidão ao desconforto respiratório, dependendo da localização e gravidade da doença. É caracterizada por múltiplos papilomas escamosos benignos do trato respiratório e acomete principalmente a laringe (1, 2).

Morfologicamente, é uma condição benigna. No entanto, os pacientes com papilomatose respiratória recorrente podem apresentar múltiplas recorrências multifocais que requerem excisão. O envolvimento do trato respiratório inferior geralmente leva à obstrução respiratória; nesta situação, as causas comuns de morte incluem pneumonia, abscessos, destruição do parênquima pulmonar e insuficiência respiratória (1, 2).