

Nota Técnica 65424

Data de conclusão: 18/02/2022 23:12:35

Paciente

Idade: 49 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 65424

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: IV

Posologia: bevacizumabe solução injetável - frascos de 100 mg ou 400 mg uso contínuo. Aplicar 1320 mg IV a cada 21 dias. Uso até progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

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, sem bevacizumabe.

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: -

Evidências e resultados esperados

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 ação do medicamento, por meio da neutralização da atividade biológica de VEGF, produz uma redução da vascularização de tumores, o que compromete o crescimento tumoral (2).

O estudo GOG 240 (Gynecologic Oncology Group), ensaio clínico de fase III, randomizado, aberto, conduzido em 164 instituições nos Estados Unidos, Canadá e Espanha, avaliou 452 mulheres com câncer de colo do útero metastático, persistente ou recorrente quanto à efetividade, eficácia e segurança da quimioterapia associada ou não ao bevacizumabe na dose de 15 mg/kg de peso corporal. Foram incluídas no estudo mulheres com diagnóstico de câncer de colo do útero (carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma) recorrente, como o caso em tela, metastático e persistente que não fossem candidatas a terapia curativa com cirurgia e/ou radioterapia, assim como o ECOG performance status apresentado pelas mulheres deveriam apresentar escore de 0 a 1 (de uma escala de 0 a 4, em que 0 indica pessoa ativa e 1 indica restrição de atividades extenuantes mas com capacidade de caminhar). Ainda, era necessário que as pacientes apresentassem 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 e 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 (4).

Os desfechos primários foram a sobrevida global e frequência e gravidade dos eventos adversos relacionados a cada regime. Os desfechos secundários do estudo foram 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 as demais (11%) doença persistente. Mais de 70% das participantes de todos os grupos já haviam realizado tratamento anterior com cisplatina. Até 36 meses de acompanhamento, a adição de bevacizumabe à quimioterapia foi associada ao aumento da sobrevida global de 3,7 meses: 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). Adicionalmente, a taxa de resposta ao tratamento foi mais elevada no grupo de pacientes que usou bevacizumabe (48% vs. 36%, P=0,008). No tocante à ocorrência de eventos adversos, mulheres que utilizaram bevacizumabe apresentaram eventos de grau ≥ 2 , como hipertensão (25% vs. 2%, P<0,001); fistula gastrointestinal de grau ≥ 3 (3% vs. 0%, P=0,02); fistula 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) comparadas ao grupo sem o anticorpo monoclonal. Em 36 meses, 97% das pacientes descontinuaram o tratamento, sendo a principal razão a progressão da doença (51% das pacientes que não utilizaram bevacizumabe versus 38% das participantes que utilizaram

bevacizumabe). A descontinuação devido a evento adverso foi maior no grupo de pacientes que utilizou bevacizumabe (25% vs. 16%). Do total de pacientes randomizadas (n=452), 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 bevacizumabe daquelas que não receberam quanto a diferenças 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. Quanto a diferença entre os grupos na apresentação de menos efeitos neurotóxicos, não houve diferença estatística no resultado do grupo que recebeu bevacizumabe daquele que não recebeu (OR 0,58; IC99% 0,29 a 1,17; P=0,05), assim como quanto à gravidade dos sintomas neurotóxicos, sem diferença entre os grupos (P=0,70) (4).

O estudo que apresentou análise final da fase 3 do GOG 240 avaliou o seguimento dos grupos, como resultado os grupos de quimioterapia mais bevacizumabe mostraram maior sobrevida global comparado aos grupos de quimioterapia isolada (16,8 meses vs. 13,3 meses, HR 0,77; IC 95% 0,62 a 0,95; P=0,007) e a sobrevida livre de progressão foi maior no grupo que recebeu bevacizumabe (mediana, 8,2 vs. 6,0 meses; HR 0,68; IC95% 0,54 a 0,82). Mulheres que não receberam radioterapia anterior tiveram maior sobrevida global em ambos os grupos (24,5 vs. 16,8 meses) (5).

Revisão sistemática com metanálise que teve o objetivo de avaliar os resultados do uso de bevacizumabe adicionalmente a quimioterapia em pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático revisou dados de 35 artigos publicados (19 pesquisas) entre 1999 e 2015. No total, foram selecionadas sete revisões sistemáticas, que abrangiam 145 ensaios clínicos. 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 terem cegamento como estratégia da pesquisa clínica (6).

Revisão sistemática do grupo Cochrane, publicada em 2021, avaliou os benefícios e malefícios do uso de inibidores VEGF no manejo de pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático. A pesquisa incluiu estudos clínicos e resumos de encontros científicos publicados até maio de 2020. No total, foram incluídos 4 ensaios clínicos randomizados, totalizando 808 pacientes. O único estudo clínico para o uso bevacizumabe foi o já referenciado 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 sem bevacizumabe (HR 0,77; IC95% 0,62 a 0,95). No entanto, há uma maior probabilidade de desenvolvimento de efeitos adversos específicos no uso do bevacizumabe comparados ao uso apenas de quimioterapia, 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). Ademais, a incidência de eventos adversos graves é provavelmente maior (RR 1,44;

IC95% 1,16 a 1,79). Ainda nesta revisão, 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 o uso do medicamento provavelmente aumenta os eventos adversos específicos (perfurações gastrointestinais ou fístulas, eventos tromboembólicos, hipertensão) e eventos adversos graves (7).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: incremento mediano de sobrevida global de 3,5 meses (16,8 meses vs. 13,3 meses) e de 2,2 meses de sobrevida livre de progressão (8,2 vs. 6,0 meses) no tratamento adicionado de bevacizumabe comparado a quimioterapia isolada disponível no Sistema Único de Saúde.

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

Conclusão

Tecnologia: BEVACIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso do bevacizumabe adicional a quimioterapia disponível no SUS para o tratamento de câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático está possivelmente associado a um aumento marginal na sobrevida global (cerca de 4 meses) e de sobrevida livre de progressão (cerca de 2 meses), sem impacto na qualidade de vida das pacientes e com maior probabilidade de desenvolvimentos de efeitos adversos específicos (perfurações gastrointestinais ou fístulas, eventos tromboembólicos, hipertensão). No entanto as evidências são limitadas e pouco robustas, visto que as informações clínicas da tecnologia pleiteada são derivadas de um único estudo, que incluiu paciente com ECOG entre 0 e 1 sem outras comorbidades importantes.

Em conclusão, cabe mencionar que o medicamento apresenta um custo excessivo, o impacto orçamentário em uma decisão isolada é elevado. Parecer da CONITEC avaliou o medicamento no cenário clínico de 2017, sendo desfavorável a incorporação 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 N° 242. Janeiro/2017. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2017/RELATORIO_Bevacizumabe_Cancer_ColodeUtero_FINAL_242_20

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. Krishnansu S, 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. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: Final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) *Lancet*. 2017;390:1654–1663.
6. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, et al. Systematic review and network meta-analysis of bevacizumab plus first-line topotecan-paclitaxel or cisplatin-paclitaxel versus non-bevacizumab-containing therapies in persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017;27:1237–1246.
7. 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 (Evento 1, LAUDO8, Página 1) atestando ser portadora de neoplasia maligna de colo uterino (estádio IIIC) tendo realizado tratamento em janeiro de 2019 com histerectomia, ooforectomia, linfadenectomia e posterior DDP (diferença de potencial) e radioterapia, até dezembro de 2019. Apresentou recidiva pélvica em abril de 2021, sem indicação de tratamento local. Neste contexto, pleiteia tratamento quimioterápico com cisplatina + paclitaxel e associação do bevacizumabe, com o objetivo de reduzir risco de progressão de câncer e o risco de morte, com aumento de sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP) e melhor taxa de resposta.

O câncer do colo uterino é o terceiro tumor mais frequente no sexo feminino e é a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (1). As principais causas que se associam ao 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 identificadas por meio da detecção precoce com o 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). O 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).