

**10/05/2015**

**NT 19/2015**

**BEVACIZUMABE PARA GLIOBLASTOMA MULTIFORME**

**SOLICITANTE :** Des. MARCO AURELIO FERENZINI

**NÚMERO DO PROCESSO:** 1.0145.15.003244-2/001

Ré: Unimed Juiz de Fora Cooperativa de Trabalho Médico Ltda

Boa tarde,

Diante da assinatura de contrato entre o IBEDESS e o NATS com a intermediação deste TJMG, solicito nota técnica para fins de auxiliar na prolação de decisão em processo judicial no qual se discute a utilização de medicamento para tratamento de câncer, conforme exposto abaixo.

Conforme relatório médico trasladado aos autos, houve a indicação do medicamento Bevacizumab, nome comercial Avastin-10 mg/nl para tratamento de câncer que atinge o cérebro e o sistema nervoso central - glioblastoma multiforme - que acomete adolescente com 16 anos de idade.

Foram realizados os tratamentos convencionais indicados para a doença, inclusive com a realização de cirurgia.

O paciente encontra-se em uso do medicamento Bevacizumab (Avastin-10 mg/nl) e, a partir do momento que iniciou o uso da medicação, não apresentou piora neurológica, encontra-se sem dor de cabeça e está sem uso de corticóide, dexametasona.

A indicação médica do medicamento, conforme relatório apresentado, é enquanto demonstrar efeito benéfico, sem toxicidade limitante, até que ocorra a progressão da doença.

No caso, houve prescrição do fármaco por profissional que acompanha o paciente, contudo a operadora de plano de saúde se negou à custear o uso do medicamento, aduzindo não possuir cobertura o tratamento clínico ou experimental, isto é, aquele que: a) empregam medicamentos, produtos para a saúde ou técnicas não registrados/não regularizados no país; b) é considerado experimental pelo conselho Federal de Medicina - CFM ou pelo Conselho Federal de Odontologia - CFO; ou c) não possui as indicações descritas na bula/manual registrado na ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária de acordo com o Rol de Procedimentos e eventos em saúde vigente da ANS, c/c art. 10, I, da Lei n. 9.656/98.

Assim, solicitamos a V. Sas. informar se o medicamento acima citado - Bevacizumab (Avastin-10 mg/ml) – é utilizado em caráter experimental, e sob qual fundamento.

Aguardamos a devida informação para que se possa dar andamento à ação a qual se discute as questões postas.

Atenciosamente,

Gabinete do Des. MARCO AURELIO FERENZINI

## **SOBRE A DOENÇA E SEU TRATAMENTO**

Os gliomas malignos são tumores cerebrais rapidamente progressivos que são divididos em dois grupos de acordo com suas características histológicas<sup>1</sup>:

- 1- Gliomas anaplásicos (astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico, oligoastrocitoma anaplásico)
- 2- Glioblastomas.

O glioblastoma multiforme é uma forma de astrocitoma maligno, histologicamente caracterizado pelo pleomorfismo das células, atipia nuclear, microhemorragia e necrose. Pode surgir em qualquer região do sistema nervoso, com uma predileção para os hemisférios cerebrais, para o gânglio basal e para as comissuras. É mais comum na quinta e sexta década de vida manifestando-se com sinais neurológicos focais e convulsões.<sup>2</sup>

Compreendem mais de 70% de todos os tumores cerebrais primários. Têm prognóstico ruim, já que mesmo com tratamento agressivo, a mediana de sobrevida relatada para estes tumores é geralmente menor do que um ano após o diagnóstico. Naqueles com o glioblastoma recorrente o prognóstico é ainda pior, com uma mediana de sobrevida de 3 a seis meses.<sup>2</sup>

O tratamento inicial recomendado é a cirurgia, tentando-se balancear a máxima retirada de tecido tumoral com a preservação da função do paciente. Naqueles portadores de glioblastoma recém-diagnosticado e de astrocitoma anaplásico administra-se radioterapia e quimioterapia após a cirurgia ou biópsia.<sup>2</sup>

Apesar do benefício na sobrevida associado à radioterapia adjuvante e quimioterapia, a maioria dos pacientes tem recidiva do tumor após o tratamento inicial.<sup>2</sup>

O tratamento ideal para os pacientes com glioblastoma maligno recorrente ou progressivo ainda não foi estabelecido. Nenhuma intervenção mostrou aumentar a sobrevida dos pacientes.<sup>2</sup>

### **SOBRE A MEDICAÇÃO BEVACIZUMABE**

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante, produzido por tecnologia de DNA recombinante que se liga e neutraliza seletivamente a atividade biológica do fator de crescimento do endotélio vascular humano (VEGF), o que reduz a vascularização de tumores, inibindo, assim, o crescimento tumoral.

## INDICAÇÕES DE BULA<sup>3</sup>

1. Câncer colorretal metastático (CCRm): Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma colorretal metastático.
2. Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente: Avastin®, em combinação com quimioterapia à base de platina, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de pulmão de não pequenas células, não escamoso, irressecável, localmente avançado, metastático ou recorrente.
3. Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM): Avastin®, em combinação com paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de mama localmente recorrente ou metastático que não tenham recebido quimioterapia.
4. Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC): Avastin®, em combinação com alfainterferona 2a, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer de células renais avançado e / ou metastático.
5. Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário. Avastin®, em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV). 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.

## TOXICIDADE

O bevacizumabe é uma medicação que está associada a risco de eventos adversos graves, inclusive fatais, como hipertensão arterial sistêmica, trombose venosa e arterial, hemorragias, perfuração gastrointestinal, insuficiência cardíaca.<sup>4</sup>

## **SOBRE A MEDICAÇÃO BEVACIZUMABE NO TRATAMENTO DO**

## **GLIOBLASTOMA MULTIFORME RECORRENTE**

Não há estudos de qualidade metodológica adequada<sup>1</sup> avaliando o bevacizumabe no tratamento do glioblastoma multiforme recorrente. Há poucos estudos, de qualidade metodológica ruim, sem braço comparador.

Um estudo, com sessenta e um pacientes portadores de gliomas de alto grau recorrente (50 com glioblastoma), os quais receberam bevacizumabe na dose de 15mg/Kg a cada três semanas, mostrou que a mediana de sobrevida global dos pacientes foi de cerca de 25, 6 semanas (seis meses), o que não difere da mediana de sobrevida global relatada para a doença nesse estágio sem qualquer intervenção. Os eventos adversos ocorreram em 11 (18%), dois deles tiveram eventos adversos graves: um perfuração intestinal e, outro hemorragia retal.<sup>5</sup>

Não foram encontrados estudos avaliando se o uso do bevacizumabe melhora a qualidade de vida dos pacientes com glioblastoma multiforme recorrente.

## **AValiação DA SOLICITAÇÃO**

Trata-se de um paciente jovem com um tumor cerebral raro, que já recorreu após tratamento cirúrgico, quimioterapia e radioterapia, sendo o prognóstico estimado nesses casos muito ruim. Metade dos pacientes costuma falecer entre três e seis meses. O tratamento nesses casos ainda não está estabelecido, já que nenhuma medicação testada mostrou aumentar a sobrevida e/ou a qualidade de vida dos pacientes. Usualmente, então, oferece-se ao paciente o melhor cuidado paliativo<sup>2</sup> ou a chance de participar de estudo clínico testando uma nova droga.

O bevacizumabe, medicação usada para tratar vários tipos de câncer, já foi “testada” no glioblastoma multiforme recorrente em estudos não comparativos e mostrou resultados insatisfatórios: não aumentou a sobrevida dos pacientes, estando associada a eventos adversos graves. Possivelmente, por isso, o fabricante do produto não elaborou ensaio clínico randomizado com a

---

<sup>1</sup> O melhor tipo de estudo para avaliar a efetividade de uma medicação é o ensaio clínico controlado randomizado, que é um estudo comparativo, em que os pacientes são divididos aleatoriamente em grupos ( grupo da droga testada e grupo controle).

<sup>2</sup> Tem como objetivo melhorar a qualidade de vida do paciente e dos seus familiares diante de doenças que ameaçam a continuidade da vida. <http://www.paliativo.org.br/ancp.php?p=oqueecuidados>

medicação, o que possibilitaria colocá-la em bula para o tratamento do glioblastoma multiforme.

A medicação que foi prescrita para o jovem paciente não tem indicação de bula para o seu câncer. Nos poucos estudos em que foi usada para tratar casos semelhantes não mostrou aumentar a sobrevivência dos pacientes. Apresenta riscos de eventos adversos graves. Não há estudos mostrando que melhore a qualidade de vida dos pacientes; diante da sua toxicidade é possível que piore.

É importante que a família do jovem seja informada dos fatos a respeito dessa medicação.

## **CONCLUSÃO**

### **O medicamento bevacizumabe é experimental para tratamento de glioblastoma multiforme (não tem indicação de bula).**

O Avastin não tem registro no Brasil para ser utilizado na indicação solicitada, configurando, segundo a legislação atual, um uso *off label* (**fora de bula, experimental**)

No Brasil, o medicamento está liberado para uso comercial para determinada indicação quando essa consta em bula. Isso significa que os órgãos reguladores avaliaram a eficácia e segurança do medicamento com base nos ensaios clínicos disponíveis.).

Não há evidências do benefício do uso do bevacizumabe no tratamento do glioblastoma multiforme recorrente em termos de aumento do tempo de vida dos pacientes, nem de melhora da qualidade de vida. É uma medicação que pode ocasionar eventos adversos graves, possivelmente fatais.

A medicação que foi prescrita não tem indicação de bula para o câncer, não existem estudos de boa qualidade metodológica que apoiem sua utilização neste paciente.

Enfatizamos a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia da paciente além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis.

## RECOMENDAÇÃO

**O NATS não recomenda a utilização do medicamento solicitado**

## REFERÊNCIAS

- 1- de Wit MC, de Bruin HG, Eijkenboom W, Sillevs Smitt PA, van den Bent MJ. Immediate post-radiotherapy changes in malignant glioma can mimic tumor progression. *Neurology*. 2004;63(3):535.
- 2- Batchelor T, Shih HA, Carter BS. Management of recurrent high-grade gliomas. Disponível em [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com). Literature review current through: Feb 2015. | This topic last updated: Feb 23, 2015.
- 3- [http://www.dialogo Roche.com.br/content/dam/dialogo/pt\\_br/Bulas/A/Avastin/Bula-Avastin-Profissional.pdf](http://www.dialogo Roche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/A/Avastin/Bula-Avastin-Profissional.pdf)
- 4- *Rev. Prescrire*. July 2012; 32 (345): 520-521
- 5- Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer*. 2010 Nov 15;116(22):5297-305.