

**Data: 27/04/2016**

**NT – 13/2016**

**Solicitante: Juiz de Direito Carlos José Cordeiro**

**Secretaria do Juízo da 2ª vara Cível da comarca de Uberlândia**

**Número do processo: 5000350-35.2016.8-13.0702**

**Autor: B.H.C.**

**Réu: Unimed-BH**

<b>Medicamento</b>	<b>x</b>
<b>Material</b>	
<b>Procedimento</b>	
<b>Cobertura</b>	

**TEMA: Bevacizumabe (Avastin®) em carcinoma de colo de útero avançado e irressecável**

## Sumário

1. Demanda .....	2
Relatório médico: .....	3
2. Contexto .....	4
3. Pergunta estruturada .....	4
4. Descrição do medicamento solicitado .....	5
5. Revisão da literatura.....	6
6- Considerações .....	8
7 - Recomendação .....	9
Referências .....	10

## 1. Demanda

**SECRETARIA DO JUÍZO DA 2ª VARA CÍVEL COMARCA DE UBERLÂNDIA -MG**  
ESCRIVÃ : *Bela Marília Caixeta Peres Oliveira*

Uberlândia, 27 de abril de 2016.

Ofício nº : 0105/2016  
Autos : 5000350-35.2016.8.13.0702  
Ação : Ação Civil Pública  
Partes : Ministério Público do Estado de Minas Gerais  
Unimed Uberlândia – Coop Reg do Trabalho Médico

03 DIAS


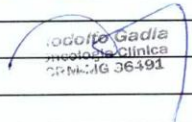
Ilmo(a). Senhor(a),

Pelo presente, extraído dos autos acima citados, requisito de V. Sa., com a máxima urgência, informações acerca da efetividade do medicamento AVASTIN, para o tratamento de “carcinoma do colo do uterino – com recidiva pulmonar e linfonodal extensa com dor de forte intensidade em região inguinal e lombar devido à compressão tumoral”, bem como se existe outro medicamento com a mesma finalidade e que se encontre no rol das diretrizes da ANS, informando ainda, na mesma ocasião, se o referido medicamento é experimental ou se já possui registro perante a ANS.

Atenciosamente,

  
Bel. Carlos José Cordeiro  
Juiz de Direito Titular

Relatório médico:

					
<b>Solicitação de quimioterapia:</b>					
Clínica Solicitante:		<b>Centro Oncológico do Triângulo</b>			
Nome do paciente:		<input type="text"/>	Sexo:	M ( )	F (X)
Código do usuário:		Idade:		39	
Código CBHPM:		Quantidade:		<input type="text"/>	
Código CBHPM:		Quantidade:		<input type="text"/>	
Código CBHPM:		Quantidade:		<input type="text"/>	
<b>Diagnóstico</b>					
CID-10:	C-53	Diagnóstico:	CÉRVICE	Local das metástases:	PULMÃO + LINFONODOS
TNM: T	4	N	X	M	1 Estágio clínico: ( ) I ( ) II ( ) III (X) IV
<b>Tratamentos anteriores</b>					
Cirurgia / radioterapia: (X) N ( ) S		OUT/11: CEC COLO UTERINO T1N1 - WM + RT + CDDP + BRAQUI - (SUS)			
Quimioterapia adjuvante: (X) N ( ) S		FOLLOW-UP + LINFADENOMEGALIA INGUINAL DOLOROSA+ DOR + DISPNEIA			
Quimioterapia 1ª linha: (X) N ( ) S		PET: RECAÍDA PULMONAR + LINF. MEDIASTINAL, ABDOMINAIS E PÉLVICOS (LAUDO)			
Quimioterapia 2ª linha ou mais: (X) N ( ) S		ECOG - 1 PACIENTE JOVEM. SOLICITO 1ª LINHA COM ESQUEMA MAIS EFETIVO EM SG			
<b>Finalidade</b>					
( ) Prévio (neoadjuvante) ( ) Adjuvante ( ) Curativo (X) De controle ( ) Associado à RT					
Ciclos previstos:	6	Ciclo atual:		1	
Superfície corporal (m <sup>2</sup> ):	1,75	Peso (Kg)	73	Altura (cm):	160
<b>Quimioterapia solicitada</b>					
Medicamento	FAULDCISPLA	Dose m <sup>2</sup> :50 (80)	Dose total:	90 MG	Dias e int: D1 / 21
Medicamento	TAXOL	Dose m <sup>2</sup> :175 (290)	Dose total:	300 MG	Dias e int: D1 / 21
Medicamento	AVASTIN	Dose m <sup>2</sup> :15 MG/KG	Dose total:	1100 MG	Dias e int: D1 / 21
Medicamento	ONICIT	Dose m <sup>2</sup> :0,25	Dose total:	0,25 MG	Dias e int: D1 / 21
Medicamento		Dose m <sup>2</sup> :	Dose total:		Dias e intervalo:
Suporte		Dose m <sup>2</sup> :	Dose total:		Dias e intervalo:
<b>Material de alto custo</b>					
Agulha de Huber: S	<input checked="" type="checkbox"/>	N	<input type="checkbox"/>	quantidade:	01
Infusor: S	<input type="checkbox"/>	N	<input checked="" type="checkbox"/>	tipos:	
<b>Observações:</b>					
PACIENTE JOVEM COM CEC DE COLO UTERINO AVANÇADO E IRRESSECÁVEL					
SOLICITO ESQUEMA COM MELHOR TAXA DE RESPOSTA E SOBREVIDA GLOBAL					
ENVIO ESTUDO RANDOMIZADO DE FASE III E BULA DA MEDICAÇÃO (APROVAÇÃO ANVISA)					
Médico Solicitante:				CRM	
Data:					

## 2. Contexto

Paciente de 39 anos, com diagnóstico de câncer de colo de útero em outubro de 2011, com recidiva pulmonar e linfonodal extensa, com dor de forte intensidade em região inguinal e lombar devido à compressão tumoral. Em outubro de 2011 realizou o seguinte tratamento: WM (histerectomia total ampliada *Wertheim-Meigs*), radioterapia (RT) + cisplatina (CDDP) + braquiterapia (SUS).

Solicitado esquema de tratamento abaixo com finalidade de “controle”, para câncer de colo de útero estadiado IV (T4NxM1), conforme relatório médico:

Faulcispla (cisplatina) + taxol+ Avastin® (bevacizumabe). Previstos 6 ciclos com intervalos de 21 dias.

## 3. Pergunta estruturada

**Paciente:** câncer de colo de útero com recidiva pulmonar e linfonodal extensa

**Intervenção:** Faulcispla® (cisplatina) + taxol + Avastin® (bevacizumabe).

**Comparação:** cisplatina; 5-Fluoracil/cisplatina; ifosfamida/cisplatina

**Desfecho:** sobrevida e qualidade de vida

### Sobre a doença:

Mulheres com câncer de colo de útero irão desenvolver doença metastática em 15% a 61% dos casos, usualmente dentro dos dois primeiros anos de tratamento. A maioria dos casos de câncer cervical metastático é incurável.<sup>1</sup>

### Dados epidemiológicos:

População mais afetada:<sup>2</sup>

- Mulheres entre 30-45 anos
- 80% dos casos ocorrem em países de baixa renda
- Maioria das mulheres que não faz de rotina o exame de Papanicolau
- Mulheres com infecção por HIV

#### 4. Descrição do medicamento solicitado

**(C-Platin®, Fauldcispla®)**

Apresentação: FA com 10, 50 mg de solução (0,5 mg/mL e 1 mg/mL) e com 100 mg de solução (1 mg/mL).

Classificação terapêutica: agente alquilante/complexo de coordenação de platina.

Mecanismo de ação: complexo de metal pesado que contém um átomo central de platina. Após hidrólise na célula, o metabólito produz ligações cruzadas intrafilamento e interfilamento no DNA, interferindo com sua síntese e função, e também inibindo a transcrição. Apresenta propriedades semelhantes aos agentes alquilantes. Agente não específico de fase do ciclo celular.

**PACLITAXEL (Taxol®, Ontax®)**

Apresentação: FA contendo 30 mg/5 mL; 100 mg/16,7 mL; 150 mg/25 mL; 300 mg/50 mL.

Classificação terapêutica: inibidor mitótico/taxano.

Mecanismo de ação: fármaco obtido por meio de processo de fermentação biossintética natural, ou seja, fermentação de células vegetais. O paclitaxel promove a agregação dos microtúbulos a partir dos dímeros de tubulina. Ele estabiliza os microtúbulos prevenindo a despolimerização, resultando na inibição da dinâmica normal de reorganização da rede de microtúbulos essencial

para as funções celulares. O paclitaxel também induz a formação anormal ou feixe de microtúbulos durante o ciclo celular e múltiplos ásteres de microtúbulos durante a mitose. Atua, provavelmente, como agente específico de fase do ciclo celular (fases G-2 e M).

BEVACIZUMABE (Avastin®)

Apresentação: FA contendo 100 e 400 mg em 4 e 16 mL de solução, respectivamente, com uma concentração de 25 mg/mL.

Classificação terapêutica: anticorpo monoclonal/antiangiogênico.

Mecanismo de ação: bevacizumabe está direcionado ao VEGF, promovendo sua neutralização. VEGF é um fator de crescimento pró-angiogênicosuperexpresso em uma extensa escala de tumores sólidos, incluindo o câncer colorretal. Assim, impede sua interação com receptores endoteliais. A ligação do VEGF a esses receptores inicia a angiogênese. Quando utilizado em câncer de colorretal, causa inibição de crescimento microvascular retardando a progressão metastática.

## 5. Revisão da literatura

Base de dados científicas	Estratégia de busca	Artigos encontrados	Artigos selecionados
<i>PubMed</i>	(("uterine cervical neoplasms"[MeSH Terms] OR ("uterine"[All Fields] AND "cervical"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "uterine cervical neoplasms"[All Fields] OR ("cervical"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "cervical cancer"[All Fields]) AND ("bevacizumab"[MeSH Terms] OR "bevacizumab"[All Fields])) AND Clinical Trial, Phase III[ptyp]	2	1
<i>Uptodate</i>	Cervical cancer	1	1
<i>Dynamed</i>	Cervical cancer	1	1

O estudo de Tewari *et al*<sup>3</sup> de 2014 é um ensaio clínico randomizado, que teve como objetivo verificar se a adição de bevacizumabe a outros esquemas quimioterápicos iria aumentar a sobrevida global. Todas as pacientes apresentavam câncer de colo de útero metastático e performance status<sup>a</sup> (capacidade funcional) de 0 a 1. Também era critério de inclusão nos estudos que as pacientes apresentassem função renal, hepática e de medula óssea preservadas. Pacientes já tratadas com quimioterapia para recidiva da doença, com sangramento ativo por alguma condição ou qualquer distúrbio de coagulação foram inelegíveis para o estudo.

Foram também avaliados outros desfechos como, sobrevida livre de progressão<sup>b</sup> e taxa de resposta objetiva<sup>c</sup> e se haveria aumento de efeitos colaterais.

Resultados: Entre as pacientes em estudo, 97% tiveram o tratamento suspenso antes do final do estudo (havia sido programado com seis ciclos). As causas mais comuns de suspensão foram progressão da doença: 51% no grupo que recebeu quimioterapia e 38% no grupo que recebeu quimioterapia+ bevacizumabe; 25% dos pacientes no grupo bevacizumabe suspenderam o tratamento devido a efeitos adversos, contra 16% no grupo quimioterapia isolada.

Após 20,8 meses de seguimento, 38% das pacientes do grupo quimioterapia isolada e 42% do grupo quimioterapia+bavacizumabe estavam vivas. Os pacientes que receberam bevacizumabe+quimioterapia sobreviveram mediana de 17 meses versus 13,3 meses no grupo que usou quimioterapia isoladamente. Isso significa que houve diferença de 4% em resultados favoráveis para as pacientes tratadas com bevacizumabe+quimioterapia, sendo necessário tratar 25 mulheres para que uma sobreviva mais 3,7 meses, em relação ao que iriam sobreviver com o uso da quimioterapia isolada.

---

<sup>a</sup> Status performance: 0=Paciente é capaz de desenvolver apropriadamente atividades de vida diária; 1=Paciente tem sintomas da doença, mas deambula e leva seu dia normalmente; 2=Paciente fora do leito 50% do tempo; 3=Paciente no leito mais de 50% do tempo e demandando cuidados especiais; 4=Paciente restrito ao leito. Instituto Nacional de Câncer

<sup>b</sup> o tempo desde randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte

<sup>c</sup> Proporção de pacientes que tiveram redução da carga tumoral a partir de um valor pré-definido antes do tratamento

O estudo demonstrou que nos grupos nos quais houve adição de bevacizumabe aos esquemas quimioterápicos usuais, ocorreram os seguintes resultados:

- Houve um aumento da sobrevida global em torno de 3,7 meses para uma em cada 25 mulheres tratadas;
- Houve melhora da sobrevida livre de progressão de 2 meses;
- Houve melhora da taxa de resposta objetiva de 48% para os grupos com bevacizumabe *versus* 36% para os grupos sem bevacizumabe.
- 97% das pacientes descontinuaram o tratamento por progressão da doença ou por outros motivos.

Quanto aos efeitos colaterais, à adição do bevacizumabe foi associada a maior taxa de hipertensão arterial, fístula gastrointestinal, neutropenia (baixa da contagem de leucócitos neutrófilos), e tromboembolismo.

Cella<sup>4</sup>, em editorial para a revista científica *Lancet Oncology*, ponderou que o ganho de 3,7 meses de sobrevida global, vem com custo-efetividade incremental de US\$115.000,00 por ano de vida ajustados por qualidade, que é considerado muito elevado para os padrões aceitáveis (dos EUA).

Se fosse feito o cálculo com o custo do medicamento no Brasil, considerando uma paciente com 50 kg de peso (média), na dose preconizada de 15 mg/kg por mês, o tratamento para uma paciente custaria R\$ 10.650,22 x durante 6 meses de tratamento = R\$63.901,32.

Como somente uma em cada 25 pacientes tratadas será beneficiada com meses de sobrevida, cada 3,7 meses de sobrevida alcançada terá custo de R\$1.597.533,00.

## 6- Considerações

Apesar de ser estudo randomizado e metodologicamente bem desenhado, o bevacizumabe adicionado à quimioterapia convencional, no tratamento de câncer cervical metastático e recidivado de colo uterino, mostrou ganho de sobrevida de 3,7 meses para uma em cada 25 mulheres tratadas. Esse estudo é único e os resultados obtidos não foram reproduzidos por qualquer outro grupo de pesquisadores.

Na avaliação de custo-efetividade conduzida nos Estados Unidos, o medicamento foi considerado não custo-efetivo devido ao ganho marginal de sobrevida proporcionado a pequeno número de pacientes submetidas ao tratamento.

O protocolo da *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, dos Estados Unidos, foi o único que indicou o bevacizumabe ao esquema quimioterápico padrão para o tratamento do câncer cervical avançado metastático. O esquema com bevacizumabe não foi encontrado em outros protocolos utilizados no mundo, como os protocolos internacionais europeus, principalmente o britânico, ou o canadense (que têm sistemas de regulação muito bem estruturados).

## 7 - Recomendação

### Perguntas:

- A cerca da efetividade do Avastin®, para tratamento do carcinoma de colo do útero, com recidiva pulmonar e linfonodal extensa com dor de forte intensidade em região inguinal e lombar devido a compressão tumoral

**Resposta:** A adição do bevacizumabe demonstrou efetividade em termos de ganho de sobrevida global de 3,7 meses, para uma em cada 25 mulheres tratadas. Considerado ganho clínico marginal.

- Se existe um tratamento com a mesma efetividade e que se encontre no ROL da ANS

**Resposta:** os esquemas utilizados como comparadores, à base de platina + taxano ou topotecano+ taxano no único estudo que avaliou o bevacizumabe seriam alternativas ao tratamento com essa droga. A escolha do melhor esquema de tratamento deve estar a cargo do médico assistente.<sup>1</sup>

- Se o medicamento é experimental e se possui registro perante a ANS

**Resposta:** Não é experimental e possui registro na ANVISA para a indicação em estudo. Cabe ressaltar que outros medicamentos, também registrados na ANVISA, têm indicação para câncer de colo uterino avançado.

À luz da literatura científica O NATS NÃO RECOMENDA a adição do bevacizumabe aos esquemas quimioterápicos convencionais, para tratamento de câncer de colo de útero, avançado, recidivado e metastático.

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

## Referências

1. Wright JD. Management of recurrent or metastatic cervical cancer. *uptodate All Top are Updat as new Evid becomes available our peer Rev Process is Complet Lit Rev Curr through Feb 2016 / This Top last Updat Dec 22, 2015*. 2016.
2. Cervical cancer. *DynaMed [Internet] Ipswich EBSCO Inf Serv 1995 - Rec No 114831, Cerv cancer; [updated 2016 Apr 11, cited place cited date here]; [about 45 screens] Available from <http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=dnh&AN=>*. 2016.
3. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734–43. doi:10.1056/NEJMoa1309748.
4. Cella D. Bevacizumab and quality of life in advanced cervical cancer. *Lancet Oncol*. 2015;16:241–242.