

Data: 21/10/2016

NT 47/2016

Solicitante: Juiz de Direito Dr. Edson de Almeida Campos Jr.

11ª Vara Cível da Comarca de Belo Horizonte

Número do processo: 6081404-37.2015.8.13.0024

Autor: M.E.N.M.

Ré: Unimed Belo Horizonte Cooperativa de Trabalho Médico

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## BEVACIZUMABE PARA CÂNCER DE OVÁRIO

---

### Sumário

1. Demanda .....	2
2. Contexto .....	2
3. Relatório médico .....	3
4. Pergunta estruturada .....	3
5. Descrição da tecnologia solicitada .....	4
6. Revisão da literatura.....	4
7. Recomendação .....	6
Referências .....	6

## 1. Demanda

De: **JOSÉ RICARDO DE OLIVEIRA BERNARDO** <[jose.bernardo@tjmg.jus.br](mailto:jose.bernardo@tjmg.jus.br)>

Data: 20 de outubro de 2016 13:03

Assunto: REMESSA DE AUTOS

Para: [natssaude@gmail.com](mailto:natssaude@gmail.com)

Prezada Simone,

em atendimento à solicitação feita a Rozana, escritã judicial da 11ª Vara Cível, segue no anexo, em formato PDF, a íntegra dos autos do processo eletrônico de nº 6081404-37.

Atenciosamente,

Ricardo

Oficial de Apoio Judicial

11ª Vara Cível

## 2. Contexto

Trata-se de paciente portadora de adenocarcinoma de ovário, estadio IV, com metástases pleurais e peritoniais. Seu médico assistente solicitou a medicação bevacizumabe em associação com os quimioterápicos paclitaxel e carboplatina em primeira linha de tratamento paliativo.

### 3. Relatório médico



#### Relatório Médico

A paciente [REDACTED] é portadora de adenocarcinoma de ovário, CID C56, estágio IV, com metástase pleural e peritoneal. Paciente foi submetida a cirurgia citorrredutora, porém permaneceu com doença residual importante. Paciente apresenta alto risco de progressão e óbito pela neoplasia.

Existe a indicação de bevacizumab 7,5 mg/kg a cada 21 dias associado a quimioterapia com paclitaxel e carboplatina, a qual a paciente já iniciou. O medicamento seria administrado por 5 ciclos concomitante à quimioterapia e depois faria mais 12 ciclos de manutenção. A dose preconizada para a paciente é de 420 mg a cada ciclo, já que ela pesa 56 kg.

O uso do bevacizumab aumentou, em pacientes com alto risco de progressão, a sobrevida livre de progressão mediana de 14,5 meses para 18,1 meses com redução do risco de progressão de 27% com  $p=0,002$  em análise aos 42 meses de follow-up. Nestas mesmas paciente com alto risco de progressão o uso de bevacizumab aumentou a sobrevida global de 28,8 meses para 36,6 meses, com redução relativa do risco de morte de 36%,  $p=0,002$ .

Como efeito adicional o bevacizumab aumentou a taxa de resposta objetiva de 48% para 67%,  $p<0,001$ .

Este medicamento não faz parte das diretrizes do Ministério da Saúde para o tratamento de câncer de ovário, que foi publicada em 2013, ainda com dados dos estudos imaturos. A Anvisa aprovou a indicação da droga para câncer de ovário avançado em bula. Acredito que a paciente deve se beneficiar do medicamento.

Referência: N Engl J Med 2011; 365: 2484-96

BH, 13/02/2015

Dr. Flávio Silva Brandão  
Oncologista Clínico  
CRM-MG 39.647

### 4. Pergunta estruturada

A medicação bevacizumabe oferece benefícios no tratamento de pacientes com adenocarcinoma de ovário, estágio IV, com metástases pleurais em termos de aumento da sobrevida global e da qualidade de vida dos pacientes? É uma medicação segura?

P: pacientes com adenocarcinoma de ovário estágio IV

I: bevacizumabe + paclitaxel + carboplatina

C: paclitaxel + carboplatina

D: sobrevida global, qualidade de vida, eventos adversos

## 5. Descrição da tecnologia solicitada

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado que inibe seletivamente a proteína Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF), impedindo que a mesma se ligue ao receptor de VEGF. A função dessa proteína é estimular a angiogênese e regular a permeabilidade vascular, participando, assim, da homeostasia fisiológica. No entanto, em condições patológicas, a permeabilidade endotelial é uma importante etapa para o crescimento, a propagação e a metástase do tumor, pois permite o extravasamento das células plasmáticas para o espaço extracelular, as quais criam um microambiente de fibrina, facilitando a formação de novos vasos. O bevacizumabe tem indicação de bula para o tratamento do câncer de ovário epitelial, em primeira linha, em combinação com carboplatina e paclitaxel.<sup>1</sup>

## 6. Revisão da literatura

O câncer de ovário é um tumor raro. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimou 6.150 novos casos no Brasil para o ano de 2016<sup>2</sup>. É um tumor difícil de ser diagnosticado; cerca 3/4 dos cânceres desse órgão apresentam-se em estágio avançado, o que torna a possibilidade de cura remota. O estágio IV se refere a um tumor com metástases a distância. Nesse estágio, tem sido relatado que apenas 17% das pacientes estarão vivas em cinco anos.<sup>3,4</sup> A terapia usual para as pacientes com câncer de ovário avançado consiste na cirurgia para retirada do tumor seguida da quimioterapia com carboplatina mais paclitaxel.

A adição do bevacizumabe a quimioterapia usual, no tratamento de primeira linha do câncer de ovário estágio IV, foi avaliada em dois ensaios clínicos randomizados:

- ICON 7: foi realizado em centros médicos de países europeus e do Canadá, reunindo 1528 mulheres com média de idade de 57 anos, sendo que 90% tinham adenocarcinoma de ovário e desses 70% foram classificados como avançados (estadio III C ou IV). Essas mulheres foram aleatorizadas para receber paclitaxel mais carboplatina ou essas mesmas drogas mais o

bevacizumabe. Tratava-se do primeiro regime quimioterápico em ambos os casos. Em uma mediana de seguimento de 28 meses não houve diferença na sobrevida global entre os dois grupos, mas o regime contendo o bevacizumabe mostrou-se mais tóxico: houve quatro mortes atribuídas a essa medicação e mais eventos adversos graves, como perfuração intestinal, hemorragias, hipertensão, eventos tromboembólicos.<sup>5</sup> Outra publicação analisou os dados da qualidade de vida das mulheres incluídas nesse estudo ICON 7 por meio de questionário QoL. Mostrou que, na semana 54, a qualidade de vida foi menor no grupo do bevacizumabe.<sup>6</sup> Ainda, sobre esse estudo, em agosto de 2015, foi publicada a análise final da sobrevida global. Essa análise, após mediana de seguimento de 48,9 meses, também não mostrou diferenças entre os grupos quanto a sobrevida global (mediana de sobrevida global de 49, 7 meses no grupo do tratamento usual versus 48,8 no grupo do bevacizumabe).<sup>7</sup> O ICON 7 ESTUDO CITADO PELO MÉDICO NO SEU RELATÓRIO. Entretanto, os resultados relatados no relatório médico juntado aos autos são de análise de um subgrupo de 30% de pacientes e não os resultados globais, com todos os pacientes. A análise de subgrupo não é confiável. Quando analisa-se subgrupos de um estudo maior, com mais pacientes, perde-se a randomização<sup>8</sup>, que é uma característica muito importante, que faz com que a distribuição entre os grupos placebo e tratamento seja aleatória. Os resultados ficam menos confiáveis do que os resultados relatados no grupo todo e, portanto, devem ser vistos com muita cautela. Para se ter certeza de que o bevacizumabe seria benéfico em termos de aumento da sobrevida global nas pacientes desse subgrupo, teria que ser feito um estudo randomizado apenas com essas pacientes definidas como em alto risco de progressão.

- GOG 0218: incluiu 1873 pacientes com câncer de ovário, recém diagnosticado, estadio III ou IV, de 336 instituições do Japão, Coréia do Sul, Estados Unidos e Canadá, e as dividiu aleatoriamente em três grupos: o grupo controle recebeu carboplatina+paclitaxel e dois grupos de intervenção receberam carboplatina+ paclitaxel + bevacizumabe ( bevacizumabe nos ciclos 2 a 6 de quimioterapia ou bevacizumabe nos ciclos 2 a 22 de quimioterapia- prolongado). Ao final do estudo, mostrou-se ausência de benefício do bevacizumabe na sobrevida global e qualidade de vida dos pacientes. Entretanto, houve mais eventos adversos graves, inclusive fatais, entre as mulheres que receberam bevacizumabe, como sangramento cerebral, perfuração do intestino e aumento da pressão arterial sistêmica.<sup>9</sup>

## 7. Recomendação

Os estudos avaliando o bevacizumabe em primeira linha, associado a quimioterapia padrão com paclitaxel + carboplatina, no tratamento do adenocarcinoma de ovário, estadió IV, não mostraram benefícios em termos de aumento da sobrevida global. O bevacizumabe também não mostrou melhorar a qualidade de vida das pacientes, um fator muito significativo em um câncer que, nesse estágio é invariavelmente fatal.

O relatório médico relatou resultados de uma análise de subgrupos e não do estudo global, com todos os pacientes. A ANÁLISE DE SUBGRUPOS DO ESTUDO NÃO É ADEQUADA PARA SE AFIRMAR QUE A MEDICAÇÃO É BENÉFICA.

O bevacizumabe é muito tóxico, levando a efeitos colaterais graves e até fatais. Portanto, o balanço risco benefício é desfavorável e o NATS não recomenda a adição dessa droga ao tratamento padrão.

### Referências

1. Bula Avastim. Disponível em [http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt\\_br/Bulas/A/Avastin/Bula-Avastin-Profissional.pdf](http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/A/Avastin/Bula-Avastin-Profissional.pdf)
2. INCA. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/ovario>
3. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet. 2014 Jan;124(1):1-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2013.10.001. Epub 2013 Oct 22.
4. Baldwin LA et al. Ten-year relative survival for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2012 Sep;120(3):612-8.
5. Perren TJ et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer N Engl J Med. 2011 Dec 29;365(26):2484-96. doi: 10.1056/NEJMoa1103799.
6. Stark D et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab in advanced ovarian cancer: quality-of-life outcomes from the International Collaboration on Ovarian Neoplasms (ICON7) phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2013 Mar;14(3):236-43. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70567-3. Epub 2013 Jan 18.
7. Oza AM et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. Lancet Oncol. 2015 Aug;16(8):928-36. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00086-8. Epub 2015 Jun 23.
8. Eisner MD. The Challenge of Subgroup Analyses. N Engl J Med 2006; 355:211-212
9. Burger R et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med. 2011;365(26):2473-2483. doi:10.1056/NEJMoa1104390.

**Anexo 1 – Pirâmide das evidências**



Pirâmide da evidência. Fonte: adaptado de Chiappelli et al