

Data 01/11/2016

Nota Técnica 49/2016

Solicitante: Desembargador Marco Aurélio Ferenzini

Nº Processo: 1.0384.16.007534-5/001

Autor: M.R.C.

Ré: Unimed Leopoldina Cooperativa de Trabalho Médico

Tema: Paclitaxel mais bevacizumabe (Avastin®) em câncer de mama com metástase pulmonar

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Sumário

SOLICITAÇÃO	2
CONTEXTO	5
PERGUNTA CLÍNICAESTRUTURADA	6
DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA.....	6
RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	9
CONSIDERAÇÕES	10
RECOMENDAÇÃO	10

SOLICITAÇÃO

Boa tarde,

Segue em anexo, conforme solicitado, documentos extraídos dos autos n. 1.0384.16.007534-5/001, a fim de auxiliar na elaboração da nota técnica solicitada, conforme e-mail enviado anteriormente (abaixo reproduzido).

Att.

Gabinete do Des. MARCO AURELIO FERENZINI

"Boa tarde,

Diante da assinatura de contrato entre o IBEDISS 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 Bevacizumabe, nome comercial Avastin®, para tratamento de câncer de mama metastático para pulmões que acomete a paciente.

Conforme relatório médico trasladado aos autos, a paciente foi diagnosticada em 08/2016 e se encontra em tratamento oncológico com quimioterapia, tendo sido indicada a combinação dos medicamentos paclitaxel e bevacizumabe. Segundo relatório médico, a privação do uso do Avastin® provavelmente agravará seu prognóstico em curto prazo.

Assim, solicitamos a V. Sas. informar se o medicamento acima citado - Bevacizumabe (Avastin®) – é utilizado para o tratamento de câncer de mama metastático, e sob qual fundamento, e se tal medicamento é aprovado pela ANVISA.

Informações do processo:

n. 1.0384.16.007534-5/001

Parte ré: M.R.C.

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"

Relatório médico: paciente com 30 anos.

Marilia Rezende Curcio

Data: 20/09/2016

Relatório Médico

A Sra. [REDACTED] é portadora de câncer de mama metastático para pulmões, diagnosticado em 08/2016, e se encontra em tratamento oncológico com quimioterapia.

Na ocasião solicitamos ao seu plano de saúde cobertura para o uso de medicamentos apropriados a esta patologia no estágio em que se encontra: combinação de paclitaxel e bevacizumab.

O uso desses medicamentos, nesta circunstância, além de amplamente suportado pela literatura médica e por diversos consensos de especialistas de abrangência mundial, se encontra de acordo com aprovação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária e, portanto, conforme a bula destes medicamentos.

Há cerca de 20 dias, por força desta contingência, iniciamos seu tratamento de forma parcial, somente com um dos medicamentos propostos devido à negação de autorização por parte do seu convênio para o uso do medicamento de alto custo bevacizumab (Avastin). Posição esta que foi mantida mesmo após múltiplas correspondências com vasta argumentação científica.

Dessa maneira, a Sra. [REDACTED] se encontra privada do uso de medicamento aprovado no Brasil (ANVISA) para o tratamento de sua patologia (câncer de mama metastático), o que provavelmente deverá agravar seu prognóstico em curto prazo.

CID: C-50

Att.

Dr. Leonardo Henrique de C. Barreira
ONCOLOGIA CLÍNICA
CRM: 33178
CPF: 039.887.506-54

Laudo da anatomia patológica:

Paciente: [Redacted] Idade: 30 anos Sexo: Feminino
- História Clínica: Setorectomia de mama esquerda.
Material Recebido: Bloco(s) de parafina (12) e Lâmina(s) (8) rotulado(s) como: B16/13355 A ao R
Patologista/Médico: Cidap - Centro Inv. Diag. Anat. Patol.. Procedência: Juiz de Fora (MG)
Recebido em 30/6/2016

Exame imunohistoquímico: Após desparafinação e tratamento dos tecidos com soluções próprias para recuperação de epitopes, os cortes histológicos foram rotulados com painel de anticorpos monoclonais e/ou policlonais. A seguir utilizou-se o sistema de detecção baseado em polímero. Controles positivos e negativos foram utilizados para atestar a fidelidade das reações. Resultados individuais para os marcadores estudados estão sumarizados na tabela a seguir. Os resultados especificados dizem respeito às células de interesse no contexto de cada caso.

Anticorpos	Clone	Resultado	
• Calpina (células musculares e mioepiteliais)	Calp	Inconclusivo	
• Catenina (células de 40, 48, 50 e 50,6 kDa)	AE1/AE3	Positivo	
• Catenina p63 (epitélios escamoso/transicional; células mioepiteliais)	EP174	Positivo	no componente escamoso
• Catenina E-caderina 14	LL002	Negativo	no carcinoma ductal in situ e no carcinoma lobular in situ
• E-caderina (molécula de adesão)	EP700Y	Negativo	Ca. lobular in situ
• D-caderina (molécula de adesão)	EP700Y	Positivo	Ca. ductal in situ

Conclusão:

MAMA ESQUERDA:

1. CARCINOMA ESCAMOSO DE BAIXO GRAU;
2. CARCINOMA DUCTAL IN SITU DE BAIXO GRAU SE ORIGINANDO EM PAPILOMA INTRADUCTAL (WHO; 2012);
3. CARCINOMA DUCTAL IN SITU DE ALTO GRAU, DE PADRÕES CRIBRIFORME E COMEDO (WHO; 2012);
4. FOCO DE CARCINOMA LOBULAR IN SITU ORIGINANDO EM PAPILOMA ESCLEROSANTE (WHO; 2012);
5. PAPILOMA ESCLEROSANTE. VER COMENTÁRIO.

Comentário:

Os cortes histológicos dos blocos de parafina enviados revelam tecido mamário apresentando extensa lesão complexa constituída por proliferação de células escamosas atípicas e com frequentes figuras de mitose (foto 1). A expressão de proteína P63 (foto 2) corrobora o diagnóstico de CARCINOMA ESCAMOSO DE BAIXO GRAU. Infelizmente, devido à fragmentação do material, não é possível determinar a presença ou não de invasão na presente amostragem. Observam-se, ainda, Carcinoma ductal in situ de baixo grau se originando em papiloma intraductal (foto 2), carcinoma ductal in situ de alto grau de padrões cribriforme e comedo (foto 4) e foco de carcinoma lobular in situ (foto 5) demonstrando atividade para e-caderina (foto 6).

CONTEXTO

Sobre a doença¹

O câncer de mama é uma doença resultante da multiplicação de células anormais da mama, que forma um tumor. Há vários tipos de câncer de mama. Alguns se desenvolvem rapidamente, outros não.

Tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, depois do câncer de pele não melanoma, o câncer de mama responde por cerca de 25% dos casos novos a cada ano.

Em 2015, para o Brasil, são esperados 57.120 casos novos de câncer de mama. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, esse tipo de câncer é o mais frequente

¹<http://www.inca.gov.br/wcm/outubro-rosa/2015/cancer-de-mama.asp>

Acesso em 01/11/2016

nas mulheres das regiões Sudeste, Sul, Centro-Oeste e Nordeste. Na região Norte, é o segundo mais incidente.

PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

População: paciente com câncer de mama escamoso de baixo grau metastático para pulmão, fígado

Intervenção: paclitaxel + bevacizumabe (Avastin®).

Comparação: paclitaxel isoladamente.

Desfecho: sobrevida, qualidade de vida, efeitos colaterais.

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

PACLITAXEL

(Taxol®, Ontax®)

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

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).

Indicação de bula:ⁱⁱ

ⁱⁱhttp://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=216302014&pIdAnexo=1933364. Acesso em 01/11/2016

Carcinoma (tumor maligno) de Ovário

Paclitaxel é indicado como primeira e segunda linha de tratamento do carcinoma avançado de ovário, quando indicado como primeira linha de tratamento, TAXOL é utilizado em combinação com outro medicamento com composto de platina.

Câncer de Mama

Paclitaxel é utilizado como tratamento adjuvante do câncer de mama, ou seja, é utilizado posteriormente ao tratamento principal. Como tratamento de primeira linha é utilizado após recidiva da doença dentro de 6 meses de terapia adjuvante e como tratamento de segunda linha é utilizado após falha da quimioterapia combinada para doença metastática, onde ocorre a disseminação da doença de um órgão para outro. Também é utilizado na terapia de primeira linha em câncer avançado ou metastático **de** mama, em combinação com trastuzumabe, em pacientes com super expressão do HER-2 em níveis de 2+ e 3+ como determinado por imunohistoquímica.

Câncer de Não-pequenas Células de Pulmão

Paclitaxel é indicado para o tratamento do câncer de não-pequenas células do pulmão em pacientes que não são candidatos a cirurgia e/ou radioterapia com potencial de cura, como tratamento de primeira linha em combinação com um composto de platina ou como agente único.

Sarcoma de Kaposi

Paclitaxel é indicado como tratamento de segunda linha no sarcoma de Kaposi relacionado à AIDS.

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.

Indicação de bula:ⁱⁱⁱ

Avastin[®], em combinação com quimioterapia à base de fluoropirimidina, é indicado para o tratamento de pacientes com carcinoma metastático do cólon ou do reto.

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.

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.

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.

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

ⁱⁱⁱhttp://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=3667502013&pIdAnexo=1604556. Acesso em 01/11/2016

primário avançados (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* – FIGO – III B, III C e IV).

RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

Segundo a revista eletrônica *point-of-care* Dynamed¹ a adição de bevacizumabe a um esquema de quimioterapia contendo taxano (no caso o paclitaxel) prolonga a sobrevida livre de progressão em seis meses (tempo que ocorre a partir do momento no qual os pacientes são distribuídos no estudo, até o momento que a doença progride novamente ou o paciente morre, portanto considerado um desfecho secundário), mas **não aumenta a sobrevida global** de pacientes com câncer de mama metastático, este considerado desfecho principal. Esta afirmativa, do ponto de vista do grau de evidência científica é nível 1 de evidência (provavelmente confiável), ou seja, evidência forte desfavorável ao uso da associação paclitaxel + bevacizumabe.

Esta conclusão partiu de três ensaios clínicos, que correspondem ao mais elevado grau de evidência científica (ver no Anexo 1 a pirâmide das evidências científicas):

O primeiro ensaio clínico randomizado² comparou um grupo no qual os pacientes tomaram paclitaxel + bevacizumabe *versus* um grupo de pacientes que tomou somente paclitaxel. A sobrevida global média foi de 26,7 meses no grupo paclitaxel + bevacizumabe e de 25,2 meses no grupo que tomou somente paclitaxel. Conclusão: o grupo de pacientes no qual o bevacizumabe foi associado ao tratamento viveu em média 1,5 meses a mais do que o grupo que tomou somente paclitaxel.

O segundo ensaio clínico randomizado³ usou outro tipo de taxano (docetaxel). A comparação foi a seguinte: grupo usou docetaxel + bevacizumabe comparado com grupo que usou docetaxel mais placebo. O estudo concluiu que não houve diferença de sobrevida global entre os grupos.

O terceiro ensaio clínico randomizado⁴ comparou três grupos diferentes de quimioterápicos (capecitabina ou taxano ou antracíclico) mais bevacizumabe *versus* quimioterapia (capecitabina ou taxano ou antracíclico) mais placebo. O estudo

concluiu que não houve diferença significativa de sobrevida global em qualquer um dos grupos comparadores no qual foi associado ao bevacizumabe.

Além do mais não existem dados sobre a qualidade de vida e a toxicidade do bevacizumabe é muito preocupante, com cinco vezes mais risco de insuficiência cardíaca.⁴ A adição do bevacizumabe aumentou a toxicidade como fadiga, infecção, neuropatia hipertensão e acidente vascular cerebral isquêmico.

CONSIDERAÇÕES

A adição de bevacizumabe ao paclitaxel não provou aumentar a sobrevida global dos pacientes que fizeram uso desta associação, quando comparado ao uso do paclitaxel isoladamente. Segundo informado no relatório médico a paciente já está em uso de paclitaxel. Diante do fato da adição do bevacizumabe não contribuir para o aumento de sobrevida, assim como aumentar a toxicidade, fatos comprovados pela literatura científica, a associação de bevacizumabe ao paclitaxel não trouxe benefícios clínicos relevantes.

RECOMENDAÇÃO

À luz da literatura científica, o NATS não recomenda a associação do bevacizumab ao paclitaxel.

Referências

1. Dynamed. Chemotherapy for metastatic breast cancer. *Dynamed*. 2016.
2. Miller K, Wang M, Gralow J, et al. Paclitaxel plus bevacizumab versus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;357(26):2666-2676. doi:10.1056/NEJMoa072113.
3. Miles DW, Chan A, Dirix LY, et al. Phase III study of bevacizumab plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel for the first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(20):3239-3247. doi:10.1200/JCO.2008.21.6457.
4. Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, et al. RIBBON-1: randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab for first-line treatment of human epidermal growth factor receptor 2-negative, locally recurrent or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1252-1260. doi:10.1200/JCO.2010.28.0982.

Anexo 1 – Pirâmide das evidências científicas

SELEÇÃO DOS MELHORES ESTUDOS E ANÁLISE CRÍTICA DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA



Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL, Goldberg RJ. Chest 1995; 108(4): 227S-230S.