

**BEVACIZUMABE PARA O TRATAMENTO
DE CÂNCER DE COLO DE ÚTERO
PERSISTENTE, RECORRENTE OU
METASTÁTICO**

Outubro/2016



medicamento

**RELATÓRIO
DE RECOMENDAÇÃO**



2016 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



SUMÁRIO

1.	RESUMO EXECUTIVO	1
2.	A DOENÇA.....	5
2.1.	Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença	5
2.2.	Tratamento de câncer do colo de útero avançado	9
3.	A TECNOLOGIA.....	13
4.	EFICÁCIA E SEGURANÇA DO BEVACIZUMABE	16
4.1.	Estudos apresentados pelo demandante	16
4.1.1.	Parecer Técnico-Científico (PTC)	16
4.1.2.	Meta-análise de rede.....	27
4.2.	Busca complementar de literatura	34
5.	ANÁLISE ECONÔMICA.....	36
5.1.	Análise apresentada pelo demandante	36
6.	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	47
6.1.	Análise apresentada pelo demandante	47
6.2.	Impacto orçamentário considerando a estimativa do preço máximo por valor terapêutico, segundo dados apresentados pelo demandante.....	54
7.	EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS.....	55
8.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	55
9.	RECOMENDAÇÃO DA CONITEC	57
10.	REFERÊNCIAS.....	58



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Bevacizumabe

Indicação: Câncer de colo de útero metastático, persistente ou recorrente.

Demandante: Roche

Contexto: O câncer do colo do útero, ou câncer cervical, é o terceiro tumor mais frequente e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil. Em estágio avançado é considerado uma doença incurável. O SUS fornece o tratamento paliativo por meio do procedimento “quimioterapia paliativa do carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma do colo ou do corpo do útero - doença loco-regionalmente avançada, metastática ou recidivada” (03.04.02.018-4) com valor de R\$ 571,50, o que possibilita o fornecimento dos esquemas de primeira linha que consistem de cisplatina + paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel.

Pergunta: O uso de bevacizumabe em combinação com quimioterapia é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático quando comparado às terapias disponíveis no SUS?

Evidências Científicas: O demandante apresentou um Parecer Técnico Científico (PTC) e uma meta-análise de rede. No PTC foram incluídos dois estudos, entretanto apenas um cumpria com os critérios de inclusão. As mulheres participantes apresentavam *Performance Status* (PS) 0 a 1 (completamente ativas a ativas, mas com restrições para atividades extenuantes). Não foi permitido histórico de quimioterapia. O grupo de pacientes que utilizou bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel apresentou maior sobrevida mediana quando comparado ao grupo cisplatina + paclitaxel; 17,5 e 14,3 meses, respectivamente (Hazard Ratio 0,68 (Intervalo de Confiança 95% 0,48 s 0,97; $p=0,04$). A principal limitação do estudo foi o não cegamento dos participantes e equipe. As participantes que utilizaram bevacizumabe apresentaram mais eventos adversos, como fístulas gastrointestinais, hipertensão, neutropenia e tromboembolismo. Não foi observada queda na qualidade de vida das pacientes com o uso de bevacizumabe. Para a meta-análise foram incluídos onze tratamentos de 5 estudos para a análise de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. O tratamento com bevacizumabe + cisplatina + bevacizumabe teve a maior



probabilidade de ser o tratamento mais eficaz com relação a ambos os desfechos. Foram limitações o número reduzido de estudos, a heterogeneidade entre os critérios de inclusão especialmente quanto ao PS e o alto risco de viés de desempenho e detecção para a maioria dos estudos devido ao não cegamento.

Avaliação Econômica: O demandante conduziu uma análise de custo efetividade na perspectiva do SUS. Os tratamentos comparados foram bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel e cisplatina em monoterapia. O horizonte temporal foi de 15 anos. Os resultados de sobrevida foram extraídos do estudo de bevacizumabe incluído pelo PTC e de um estudo que comparou cisplatina em monoterapia a cisplatina + paclitaxel em pacientes com PS de até 2. O preço proposto para a aquisição central pelo Ministério da Saúde de um frasco de 400 mg de Avastin® (bevacizumabe) foi de R\$ 3007,81. O valor de aquisição de 1.335,64 mg por ciclo e frasco compartilhado sem perda (R\$ 10.614,89) foi somado ao valor do procedimento 03.04.02.018-4 (quimioterapia paliativa do câncer de colo ou do corpo do útero, R\$ 571,50) e do procedimento 03.04.05.030-0 (aplicação de quimioterápico biológico para câncer de mama, R\$ 34,10). Foram considerados custos com manejo de eventos adversos e acompanhamento médico. Após 15 anos a razão de custo efetividade incremental foi de R\$ 44.529,00 por ano de vida ganho. Foram limitações que superestimaram o resultado de bevacizumabe a escolha de comparador com pior resultado (primeira linha de tratamento consiste da associação de paclitaxel + cisplatina ou carboplatina), a utilização de horizonte temporal não adequado e a consideração de compartilhamento de dose sem perda. Considerando o resultado apresentado pelo demandante como o cenário de benefício máximo, foi estimado o valor máximo a ser acrescido ao valor do procedimento 03.04.02.018-4. Os benefícios em anos de vida ganhos de ambos os tratamentos foram divididos por 15, para obter o benefício em um ano, e depois por 12 para obter o benefício por mês. O benefício mensal com cisplatina monoterapia atualmente corresponde ao valor de pago pelo procedimento de R\$ 571,50. Para alcançar o potencial benefício proposto pela adição de bevacizumabe o valor a ser acrescido seria de R\$ 662,82 (valor total de R\$ 1.235,18).

Impacto orçamentário: O estudo de impacto orçamentário apresentado pelo demandante considerou horizonte de cinco anos (2017 a 2021) e cenário sem a incorporação (“Cenário Atual”) e o cenário com incorporação (“Cenário Incorporação”), considerando o histórico de 2009 a 2014 para a estimativa do crescimento na demanda. Para o Cenário Atual foi considerado que bevacizumabe já é adquirido pelo



setor público pelo preço máximo de venda ao governo com ICMS 0% e desconto CAP (Avastin® 400 mg, R\$ 4.072,07). Para o Cenário Incorporação foi considerado o valor de R\$ 3.007,81. Foi considerado o uso de 1.335,64 mg com compartilhamento de dose sem perda. O impacto acumulado em cinco anos no Cenário Atual foi de R\$ 197.281.247,00 e para o Cenário Incorporação foi de R\$ 598.507.190,00 (incremental de R\$ 401.225.943,00). Podem-se considerar limitações do estudo a compra pelo Ministério da Saúde de bevacizumabe, provavelmente por via judicial, uma vez que não é informado se foi considerado apenas o volume vendido para o tratamento de câncer de colo de útero; bem como a utilização de compartilhamento de dose sem perda. Esses valores foram recalculados considerando o valor estimado de R\$ 662,82 a ser acrescido ao valor do procedimento 03.04.02.018-4 e o crescimento de demanda estimado pelo demandante. Para o Cenário Atual não se considerou a compra de bevacizumabe pelo Ministério da Saúde, sendo o valor acumulado em cinco anos de R\$ 47.144.940,00. Considerando o *share* esperado para o bevacizumabe no Cenário Incorporação foi calculado o impacto de R\$ 80.657.658,05 (incremental de R\$ 33.512.718,05).

Experiência Internacional: A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), o *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC - Australia) e o *Scottish Medicines Consortium* (SMC) recomendaram o bevacizumabe para pacientes com câncer de colo do útero persistente, recorrente ou metastático (estádio IVB), mediante uma relação custo-efetividade incremental considerada aceitável. A CADTH ainda faz a restrição de que as mulheres devam apresentar bom estado geral para utilizar bevacizumabe e que o medicamento deve ser utilizado até a progressão da doença.

Discussão: Atualmente o câncer do colo do útero avançado é considerado uma doença incurável. O tratamento paliativo deve aumentar a sobrevida e manter ou melhorar a qualidade de vida. Entende-se que o SUS fornece o tratamento de primeira-linha para as pacientes e que o acréscimo de benefício em anos de vida ganhos (incremento mediano de 3,2 meses de sobrevida em relação à primeira linha de tratamento) com bevacizumabe equivale ao acréscimo de R\$ 662,82 ao valor do procedimento existente. Este valor contrasta com o valor proposto pelo demandante de em média R\$ 10.614,89 (1.335,64 mg por ciclo, R\$ 3.007,80 por cada frasco de 400 mg de Avastin®).

Recomendação da CONITEC: Em reunião da CONITEC realizada no dia 06 de outubro de 2016 o plenário apreciou o bevacizumabe no tratamento do câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático. Considerando a fragilidade das evidências científicas a matéria será disponibilizada em



consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do bevacizumabe no tratamento do câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático. O tema será encaminhado para Consulta pública.



2. A DOENÇA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da doença

O câncer do colo do útero, ou câncer cervical, é o terceiro tumor mais frequente e a quarta causa de morte de mulheres por câncer no Brasil (INCA, 2016a). A maior incidência desse câncer ocorre na região Norte (23,97/100 mil), seguida pela região Centro-Oeste (20,72/100 mil), Nordeste (19,49/100 mil), Sudeste (11,30/100 mil), e região Sul (15,17/100 mil) (INCA, 2016b). Para 2016 estima-se 16.340 novos casos desta neoplasia no país. Em 2013, 5.430 óbitos foram registrados, representando uma taxa de mortalidade ajustada para a população mundial de 4,86 óbitos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2016a) (Figura 1).

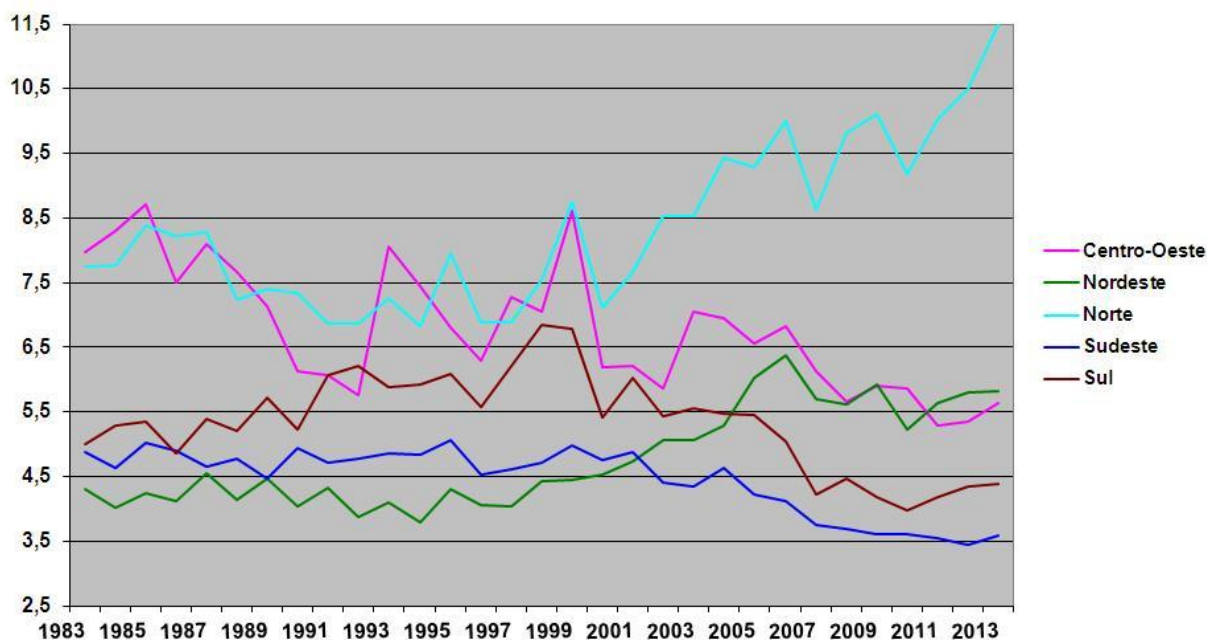


Figura 1. Taxa de mortalidade ajustada pela população mundial por câncer do colo do útero entre 1983 a 2013 no Brasil. Fonte: INCA, 2016d

As principais causas de 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 (IARC, 2010). 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 detectadas a partir do exame preventivo, também conhecido como Papanicolaou (INCA, 2016a).

Em 1988 o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo de Útero, que têm como foco a prevenção primária por meio da vacinação e a realização do exame de Papanicolau para a identificação e tratamento das lesões precursoras, e detecção precoce do câncer (INCA, 2010). O rastreamento por meio do exame de Papanicolau é recomendado para mulheres de 25 a 64 anos. Em 2013, 79,4% das mulheres nesta faixa etária estavam cobertas por este exame (CEPIDSS, 2015). Em 2014 a vacinação anti-HPV foi incluída no Calendário Nacional de Vacinação para a imunização de meninas entre 9 a 13 com o objetivo de reduzir a incidência e a mortalidade pelo câncer de colo de útero no país (CONITEC, 2013).

O câncer do colo do útero tem sua origem principal na junção escamo colunar, tanto do epitélio escamoso como do epitélio colunar. As principais alterações pré-malignas são as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), também classificadas como lesões intraepiteliais de baixo grau ou lesões intraepiteliais de alto grau. As NIC podem evoluir para carcinoma *in situ* e carcinoma invasor (INCA, 2016c).

São reconhecidas duas principais categorias de carcinomas invasores da cérvix, o carcinoma de células escamosas, que representa cerca de 80% dos casos; e o adenocarcinoma, que representa cerca de 10% dos casos, demonstrando aumento crescente da incidência em mulheres mais jovens, talvez pelo uso indiscriminado de contraceptivo hormonal (INCA, 2016d).

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 (MEDLINEPLUS, 2016). O estadiamento do câncer do colo de útero é mostrado no Quadro 1.



Quadro 1. Estadiamento do câncer do colo de útero conforme a American Joint Committee on Cancer (TNM - Tumor, Lymph nodes (Linfonodos) e Metástase) e International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)

TNM	FIGO	Descrição
Tumor primário		
TX		Tumor primário não pode ser avaliado
T0		Sem evidência de tumor primário
Tis		Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasivo)
T1	I	Carcinoma cervical confinado ao cérvix (extensão ao corpo deve ser desconsiderada)
T1a ^a	IA	Carcinoma invasivo diagnosticado apenas com microscopia. Invasão estromal com uma espessura máxima de 0,5 mm medido a partir da base do epitélio e uma dispersão horizontal $\leq 7,0$ mm
T1a1	IA1	Invasão estromal medida $\leq 3,0$ mm de profundidade e $\leq 7,0$ mm de dispersão horizontal
T1a2	IA2	Invasão estromal medida $> 3,0$ mm e $< 5,0$ mm com uma dispersão horizontal $\leq 7,0$ mm
T1b	IB	Lesão clinicamente visível confinada ao cérvix ou lesão macroscópica $> T1a/IA2^b$
T1b1	IB1	Lesão clinicamente visível $\leq 4,0$ cm na maior dimensão
T1b2	IB2	Lesão clinicamente visível $\leq 4,0$ cm na maior dimensão
T2	II	Carcinoma cervical invade além do útero, mas não a parede pélvica ou o terço inferior da vagina
T2a	IIA	Tumor sem invasão parametrial
T2a1	IIA1	Lesão clinicamente visível $\leq 4,0$ cm na maior dimensão
T2a2	IIA2	Lesão clinicamente visível $> 4,0$ cm na maior dimensão



T2b	IIB	Tumor sem invasão parametrial
T3	III	Tumor se estende à parede pélvica e/ou envolve o terço inferior da vagina e/ou causa hidronefrose ou não funcionamento dos rins ^c
T3a	IIIA	Tumor envolve o terço inferior da vagina, sem extensão à parede pélvica
T3b	IIIB	Tumor se estende à parede pélvica e/ou causa hidronefrose ou não funcionamento dos rins

Continua.

Quadro 1. Estadiamento do câncer do colo de útero conforme a American Joint Committee on Cancer (TNM - Tumor, Lymph nodes (Linfonodos) e Metástase) e International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO). Continuação.

TNM	FIGO	Descrição
T4	IVA	Tumor invade a mucosa da bexiga ou do reto e/ou se estende além da pelve verdadeira
Linfonodos Regionais		
NX		Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0		Sem metástases de linfonodos regionais
N1		Metástases de linfonodos regionais
Metástases distais		
M0		Sem metástases distais
M1	IVB	Metástases distais (incluindo dispersão peritoneal, envolvimento de supraclavicular, mediastino, ou linfonodos para-aórticos, pulmão, fígado ou osso)

^a Todas as lesões macroscopicamente visíveis – mesmo com invasão superficial – são T1b/IB, ^b Todas as lesões macroscopicamente visíveis – mesmo com invasão superficial – são atribuídas a carcinomas estadio IB. Invasão está limitada a uma invasão estromal medida com uma profundidade máxima de 5,00 mm e uma extensão horizontal de não >7,00 mm. A profundidade de invasão não deve ser >5,00 feita a partir da base do epitélio do tecido original – superficial ou glandular. A profundidade de invasão deve sempre ser reportada em mm, mesmo nos casos com ‘invasão estromal precoce (mínima)’ (~1 mm). O envolvimento de espaços vasculares/linfáticos não



deve alterar a atribuição do estágio. ^c No exame retal, não há espaço livre de câncer entre o tumor e a parede pélvica. Todos os casos com hidronefrose ou não funcionamento dos rins estão incluídos, a menos que se saiba outra causa.

Fonte: NCCN, 2016

2.2. Tratamento de câncer do colo de útero avançado

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 (INCA, 2016e). Segundo recomendações de 2000 do Instituto Nacional do Câncer, pacientes em estágio avançado IVB não devem ser submetidas a quimioterapia (INCA, 2000) (Quadro 2).

Quadro 2. Condutas de tratamento do câncer do colo de útero a partir estágio IIB segundo o Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva

Estádio	Intervenção Clínica
IIB, IIIA, IIIB e IVA	Quimiorradioterapia concomitante: indicação de cisplatina, na dose semanal de 40 mg/m ² , durante o curso da radioterapia externa; Tratamento cirúrgico paliativo para estágio IVA: derivações intestinais ou urinárias podem ser indicadas; Pacientes, em estágio clínico IVA, com fistula vésico-vaginal ou retovaginal: indicado à exenteração pélvica, na dependência do estado geral e PS da paciente ou receber radioterapia paliativa.
IVB	São controversos os tratamentos do câncer avançado do colo uterino, sendo a quimioterapia, radioterapia e cirurgia consideradas paliativas e indicadas de acordo com cada paciente. Deve-se avaliar a necessidade da radioterapia anti-hemorrágica. As pacientes não serão submetidas à quimioterapia, principalmente se as escórias estiverem elevadas.

Fonte: INCA 2000



A Sociedade Americana de Clínica Oncológica (*American Society of Clinical Oncology - ASCO*) desenvolveu um guia de prática clínica para o tratamento do câncer do colo de útero invasivo considerando diferentes cenários conforme os recursos disponíveis. Foram caracterizados quatro cenários: básico, limitado, melhorado e máximo. Para mulheres em estágio IVB e com doença recorrente é recomendada a quimioterapia dupla (cisplatina + paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel) com ou sem bevacizumabe (CHUANG *et al.*, 2016) (Quadro 3).

Quadro X. Recomendações da Sociedade Americana de Clínica Oncológica para o tratamento de câncer do colo de útero estágio IVB e doença recorrente segundo cenários de disponibilidade de recursos financeiros

Estágio/ Medicamentos	Cenário			
	Básico	Limitado	Melhorado	Máximo
IVB	Cuidado paliativo e quimioterapia se disponível	Cuidado paliativo e/ou quimioterapia ± radioterapia Cuidado paliativo pode incluir radioterapia	Quimioterapia ± radioterapia e/ou cuidado paliativo	Quimioterapia ± radioterapia e/ou cuidado paliativo

Continua.

Quadro 3. Recomendações da Sociedade Americana de Clínica Oncológica para o tratamento de câncer do colo de útero estágio IVB e doença recorrente segundo cenários de disponibilidade de recursos financeiros. Continuação.

Estágio/ Medicamentos	Cenário			
	Básico	Limitado	Melhorado	Máximo
Doença recorrente	Cuidado paliativo	Sem radioterapia prévia ou se falha fora de local tratado: Radioterapia	Doença central: Sem radioterapia prévia: Quimiorradioterapia ou radioterapia ±	Doença central: Sem radioterapia prévia: Quimiorradioterapia ou



		direcionada ao tumor + quimioterapia Radioterapia prévia e doença não central: quimioterapia ou cuidado paliativo	braquiterapia Radioterapia prévia: Exenteração pélvica ou histerectomia radical ou braquiterapia (lesão <2 cm) Doença não central: Radioterapia prévia: Quimioterapia ± radioterapia direcionada ao tumor ou cuidado paliativo	radioterapia ± braquiterapia Radioterapia prévia: Exenteração pélvica ou histerectomia radical ou braquiterapia (lesão <2 cm) Doença não central: Radioterapia prévia: Radioterapia direcionada ao tumor ± quimioterapia ou ressecção com radioterapia intraoperatória ou ensaio clínico ou quimioterapia + bevacizumabe e/ou cuidado paliativo
Quimioterápicos recomendados	cisplatina ou carboplatina	cisplatina ± paclitaxel ou carboplatina ± paclitaxel	cisplatina + paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel	bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel ou bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel

Fonte: CHUANG *et al.*, 2016

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 (Quadro 4). A radioterapia individualizada pode ser considerada para controle da doença pélvica e outros sintomas (NCCN, 2016).



Quadro 4. Esquemas quimioterápicos recomendados pela NCCN para câncer do colo de útero metastático ou recorrente

Primeira linha de quimioterapia combinada	Primeira linha possível (quimioterapia com agente único)	Segunda linha de tratamento ^{2B}
cisplatina + paclitaxel + bevacizumabe ¹	cisplatina ^{2A}	bevacizumabe
cisplatina + paclitaxel ¹	carboplatina ^{2A}	paclitaxel ligado a albumina*
topotecano + paclitaxel + bevacizumabe ¹	paclitaxel ^{2A}	docetaxel
carboplatina + paclitaxel ^{2A} (¹ para pacientes que já utilizaram cisplatina)		5-fluoruracila
carboplatina + paclitaxel + bevacizumabe ^{2A}		gencitabina
cisplatina + topotecano ^{2A}		isofosfamida
topotecano + paclitaxel ^{2A}		irinotecano
cisplatina + gencitabina ³		mitomicina
		pemetrexede
		topotecano
		vinorelbina

¹ Baseado em evidência de nível alto, consenso uniforme entre NCCN

^{2A} Baseado em evidência de menor nível, consenso uniforme entre NCCN

^{2B} Baseado em evidência de menor nível, consenso entre NCCN

³ Baseado em qualquer nível de evidência, há discordâncias importantes entre NCCN

*Não disponível no Brasil

Fonte: NCCN, 2016

Revisão sistemática Cochrane avaliou a eficácia da quimioterapia para câncer do colo de útero metastático/recorrente. A partir dos ensaios clínicos avaliados verificou-se uma maior frequência na utilização de cisplatina com esquema de 50 mg/m²/dia, sendo verificado similar sobrevida quando comparadas à dosagens superiores. Não foram encontrados estudos com comparação direta entre



monoterapia com cisplatina ou carboplatina. Os regimes combinados foram mais tóxicos comparados a monoterapia, mas não foi verificada limitações ou diferenças em relação a qualidade de vida. Quimioterapia combinada com platina poderia ser um tratamento para as pacientes com bom *Performance Status* (Quadro 5), mas à época mais estudos eram necessário para uma recomendação forte (Scatchard et al., 2012).

Quadro 5. *Performance Status* (PS)

Escala de Zubrod (ECOG)	
PS	Características
0	Completamente ativo sem restrições
1	Atividades restritas, apenas atividades mais leves
2	Capacidade de realizar todas as atividades de autocuidado, mas impossibilidade das aplicadas ao trabalho
3	Limitação de realização de atividades de auto-cuidados, confinado ao leito por mais de 50% das horas em que o paciente está acordado
4	Completamente incapacitado, confinado totalmente ao leito
5	Morte

Fonte: OKEN *et al.*, 1982

3. A TECNOLOGIA

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal desenvolvido pelo laboratório farmacêutico Roche, com nome comercial Avastin®, a partir da técnica de DNA recombinante. Este fármaco é constituído de 214 aminoácidos e tem peso molecular de, aproximadamente, 149 mil dáltons. É comercializado na forma farmacêutica injetável em caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 100 mg (4 mL) ou 400 mg



(16 mL). A dose recomendada é de 15 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada três semanas por infusão intravenosa (ANVISA, 2016).

Segundo o demandante, o bevacizumabe 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 partir da neutralização da atividade biológica de VEGF tem-se a redução da vascularização de tumores, o que compromete o crescimento tumoral (ANVISA, 2016).

De acordo com as indicações constantes em bula, bevacizumabe é indicado para câncer colorretal metastático, câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente, câncer de mama metastático ou localmente recorrente, câncer de células renais metastático e/ou avançado, câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário e câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático. Para o tratamento deste último o medicamento é indicado em combinação com paclitaxel e cisplatina ou, alternativamente, paclitaxel e topotecano em mulheres que não podem utilizar terapia com platina. Bevacizumabe é contra indicado para mulheres com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente do produto, bem como gestantes e lactantes (ANVISA, 2016).

Os principais eventos adversos relacionados ao bevacizumabe incluem hipertensão arterial, trombose arterial e venosa, desordens cardiovasculares, perfuração e fístulas gastrointestinais, hemorragia e leucoencefalopatia posterior. Em pacientes com pior condição clínica o bevacizumabe pode acelerar ou precipitar a morte, e seus eventos adversos podem causar piora da qualidade de vida. Os eventos adversos fatais mais comuns são hemorragia, neutropenia, trombose e perfuração gastrointestinal (PRESCRIRE, 2012). O Quadro 6 apresenta as principais reações adversas ocorridas em ensaios clínicos de acordo com a classificação de reações adversas (grau 1 a 5) de acordo com o *National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC).



Quadro 6. Reações adversas comuns e muito comuns advindas de resultados de ensaios clínicos

Classe de Sistema Orgânico	Reações adversas grau 3 - 5		Reações adversas grau 1-5
	Muito comum (≥ 10%)	Comum (≥ 1% a < 10%)	Muito comum (≥10%)
Distúrbios do sangue e sistema linfático	Neutropenia febril Leucopenia Neutropenia Trombocitopenia	Anemia Linfopenia	
Distúrbios do sistema nervoso	Neuropatia sensorial periférica	Acidente cerebrovascular	Neuropatia sensorial periférica
Distúrbios vasculares	Hipertensão	Tromboembolismo arterial; Trombose venosa profunda; Hemorragia	Hipertensão
Distúrbios gastrointestinais	Diarréia; Náusea; Vômito; Dor abdominal	Perfuração intestinal; Obstrução íleo intestinal; Fístula reto-vaginal; Distúrbios gastrointestinais; Estomatite; Proctalgia	Obstipação; Estomatite; Hemorragia retal; Diarréia
Distúrbios de pele e tecido subcutâneo		Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Dermatite esfoliativa; Pele Seca; Manchas da pele
Distúrbios gerais e condições do	Astenia;	Dor;	Febre;



local de administração	Fadiga	Letargia; Inflamação mucosa	Astenia; Dor; Inflamação mucosa
------------------------	--------	--------------------------------	---------------------------------------

4. EFICÁCIA E SEGURANÇA DO BEVACIZUMABE

Demandante: Roche

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Roche sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do bevacizumabe para o tratamento de pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático, a fim de avaliar a possibilidade de incorporação pelo SUS. As evidências de eficácia e segurança foram apresentadas por meio de um Parecer Técnico-Científico e de uma meta-análise em rede, os quais serão avaliados separadamente.

4.1. Estudos apresentados pelo demandante

4.1.1. Parecer Técnico-Científico (PTC)

A pergunta estruturante do PTC foi: O uso de bevacizumabe em combinação com quimioterapia é eficaz e seguro no tratamento de pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático quando comparado às terapias disponíveis no SUS? (Quadro 7)



Quadro 7. Estruturação da pergunta no formato PICO (*population, intervention, comparison e outcome*) do Parecer Técnico-Científico apresentado pelo demandante

P - População	Pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático.
I - Intervenção	Bevacizumabe (Avastin®).
C - Comparação	Terapias utilizadas atualmente no SUS.
O - Desfechos	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, segurança e qualidade de vida.
Desenho do estudo	Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos ¹ , estudos observacionais e estudos de mundo real.

¹ Segundo os critérios de inclusão descritos pelo demandante o ensaio clínico deve ser randomizado.

A partir da pergunta, realizou-se uma busca na literatura utilizando as bases de dados PUBMED, LILACS, CRD, Embase, a busca levou em consideração o período até fevereiro de 2016, e foram apresentados os descritores utilizados (Quadro 8). Adicionalmente, foi realizada busca na base da COCHRANE e as palavras-chave não foram apresentadas.

Quadro 8. Termos utilizados nas estratégias de busca

Base de Dados	
PUBMED	
Condição Clínica	("Uterine Cervical Neoplasms"[Mesh] OR "Cervical Neoplasm, Uterine" OR "Cervical Neoplasms, Uterine" OR "Neoplasm, Uterine Cervical" OR "Neoplasms, Uterine Cervical" OR "Uterine Cervical Neoplasm" OR "Neoplasms, Cervical" OR "Cervical Neoplasms" OR "Cervical Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervical" OR "Neoplasms, Cervix" OR "Cervix Neoplasms" OR "Cervix Neoplasm" OR "Neoplasm, Cervix" OR "Cancer of the Uterine Cervix" OR "Cancer of the Cervix" OR "Cervical Cancer" OR "Uterine Cervical Cancer" OR "Cancer, Uterine Cervical" OR "Cancers, Uterine Cervical" OR "Cervical Cancer, Uterine" OR "Cervical Cancers, Uterine" OR "Uterine Cervical Cancers" OR "Cancer of Cervix" OR "Cervix Cancer" OR "Cancer, Cervix" OR "Cancers, Cervix")



Intervenção	("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "Avastin")
Filtro – Revisão Sistemática	search*[tiab] OR review[pt] OR metaanalysis[pt] OR metaanalysis[tiab] OR metaanalysis[Mesh]
Filtro - Ensaio clínico	(randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))
LILACS	
Condição Clínica	("Uterine Cervical Neoplasms" OR Neoplasias del Cuello Uterino" OR "Neoplasias do Colo do Utero")
Intervenção	("bevacizumab")

Continua.

Quadro 8. Termos utilizados nas estratégias de busca. Continuação

Base de Dados	
CRD	
Condição clínica	(Uterine Cervical Neoplasms)
Intervenção	(bevacizumab)
EMBASE	



Condição Clínica	'uterine cervix tumor'/exp
Intervenção	'bevacizumab'/exp
Filtro – Revisão Sistemática	('systematic review'/exp OR 'meta
Filtro - Ensaio clínico	('randomized controlled trial'/exp)

Segundo o demandante, foram considerados elegíveis os estudos que atendessem aos seguintes critérios de inclusão:

- Tipos de estudos: Meta-análises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais.
- Participantes: Pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático.
- Desfechos: desfechos finalísticos (sobrevida global e sobrevivida livre de progressão) foram considerados preferencialmente em relação aos desfechos intermediários.

Foram incluídos quatro ensaios clínicos randomizados. No Quadro 9, são apresentados características dos estudos incluídos pelo demandante.



Quadro 9. Características dos estudos incluídos

Características	Estudos	
	Zigelboim <i>et al.</i> , 2013	GOG 240 (Tewari <i>et al.</i> , 2014a; 2014b; 2015; Penson <i>et al.</i> , 2015)
País de realização	Estados Unidos	Espanha e Estados Unidos
Desenho	Ensaio Clínico não controlado fase II	Ensaio Clínico Randomizado fase III
População	Câncer do Colo de Útero recorrente ou persistente (n=27)	Câncer do Colo de Útero recorrente, persistente ou metastático (n=452)
Intervenção e Comparadores	Cisplatina + topotecano + bevacizumabe	Cisplatina + paclitaxel vs. cisplatina + paclitaxel + bevacizumabe vs. topotecano + paclitaxel + bevacizumabe
Desfechos	Sobrevida Global, Sobrevida livre de progressão, taxa de resposta e segurança	Sobrevida Global, Sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, qualidade de vida e segurança

O ensaio clínico não controlado fase II, relatado por Zigelboim *et al.*, 2013, não será descrito nesse Relatório por não cumprir os critérios de inclusão do demandante.

- **Gynecologic Oncology Group (GOG) 240** (TEWARI *et al.*, 2014a; 2014b; PERSON *et al.*, 2015)

A eficácia e a segurança do bevacizumabe no tratamento de câncer do colo de útero persistente, recorrente ou metastático foram avaliadas no ensaio clínico de fase III aberto conduzido em 164 instituições nos Estados Unidos e Espanha. Para participar do estudo as mulheres deveriam apresentar estágio IVB ou quadro persistente ou recorrente dos seguintes tipos histológicos: carcinoma de células escamosas, carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma. As mulheres não poderiam ser elegíveis a tratamento curativo com cirurgia e/ou radioterapia. As mulheres deveriam apresentar *GOG Performance Status* de 0 ou 1, ou seja, estar totalmente ativas ou apresentar restrições para realização de atividade física extenuante, mas ainda serem capazes de caminhar (TEWARI *et al.*, 2014a).



Além disso, as participantes deveriam apresentar funções hematológica, renal e hepática adequadas, bem como parâmetros de coagulação sanguínea satisfatórios. As participantes deveriam estar recuperadas de efeitos de cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia, as quais deveriam ter sido efetuadas há, no mínimo, seis, três e seis meses, respectivamente. As participantes também não poderiam apresentar infecção que requeresse antibióticos (TEWARI *et al.*, 2014a).

Foi solicitado aos investigadores do estudo que otimizassem as condições clínicas das pacientes para que elas pudessem participar do estudo, por meio de intervenções nutricionais e correção da função renal. Os médicos também realizaram, quando necessário, nefrotomias, colocação de stents uretrais, correção da anemia e anormalidades eletrolíticas (PERSON *et al.*, 2015).

Nesse estudo, 425 mulheres 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. Modificações no tratamento, como atraso na administração e redução de dose, foram permitidos segundo instruções específicas do protocolo do estudo. Não foi permitida redução da dose do bevacizumabe, o tratamento deveria ser descontinuado ou interrompido caso ocorressem eventos adversos (baixa da contagem absoluta de neutrófilos, trombocitopenia, hipertensão não controlada, hipertensão grave) (TEWARI *et al.*, 2014a).

Os desfechos primários foram a sobrevida global e frequência e gravidade dos eventos adversos relacionados a cada regime. Foram desfechos secundários a sobrevida livre de progressão e a taxa de resposta segundo os *Response Evaluation Criteria for Solid Tumors* v1.0 (RECIST, 2000). A qualidade de vida foi medida pelo *Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT) - *Cervix* (FACT-Cx-TOI) (CELLA *et al.*, 1983); dor foi medida por meio do *Brief Pain Inventory* (BPI) (DAUT *et al.*, 1983); e neurotoxicidade foi medida por meio do instrumento FACT/GOG-NTX (HUANG *et al.*, 2007). Os participantes foram acompanhados por até 36 meses (TEWARI *et al.*, 2014a; Person *et al.*, 2015) e por até 50 meses (TEWARI *et al.*, 2014b).



Resultados:

Os participantes dos quatro grupos apresentaram características demográficas e clínicas semelhantes. A maioria das participantes (72%) apresentava doença recorrente, 17% doença metastática e o restante (11%) doença persistente. Mais de 70% das participantes de todos os grupos já havia recebido tratamento com cisplatina. Em 36 meses, 97% das pacientes descontinuaram o tratamento, sendo a principal razão a progressão da doença (51% das pacientes que não utilizaram bevacizumabe, e 38% das participantes que utilizaram bevacizumabe). A descontinuação devido a evento adverso foi maior no grupo de mulheres que utilizou bevacizumabe (25% vs. 16%) (TEWARI *et al.*, 2014a).

Até 36 meses de acompanhamento, a sobrevida global foi maior nos pacientes que utilizaram bevacizumabe em comparação com pacientes que não utilizaram, independentemente do tipo que quimioterapia dupla (cisplatina + paclitaxel ou topotecano + paclitaxel). Também foi observado benefício em relação à sobrevida livre de progressão (Tabela 1 e Figura 2). Quando aos regimes de tratamento foram avaliados separadamente com relação à sobrevida global, observou-se que bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel foi superior ao regime cisplatina + paclitaxel, e que bevacizumabe + topotecano + paclitaxel não foi superior a topotecano + paclitaxel (TEWARI *et al.*, 2014a). Até 50 meses de acompanhamento, o resultado estatisticamente favorável ao bevacizumabe foi mantido (Tabela 1 e Figura 3) (TEWARI *et al.*, 2014b).

Em 36 meses a taxa de resposta foi maior para as participantes que utilizaram bevacizumabe em comparação às que não utilizaram (48% vs. 36%; probabilidade relativa de resposta 1,35, IC95% 1,08 a 1,68, $p=0,008$). Mais participantes que utilizaram bevacizumabe alcançaram resposta completa, ou seja, o desaparecimento de todas as lesões e a não evidência de novas lesões documentados em duas avaliações com pelo menos quatro semanas de intervalo (TEWARI *et al.*, 2014b).

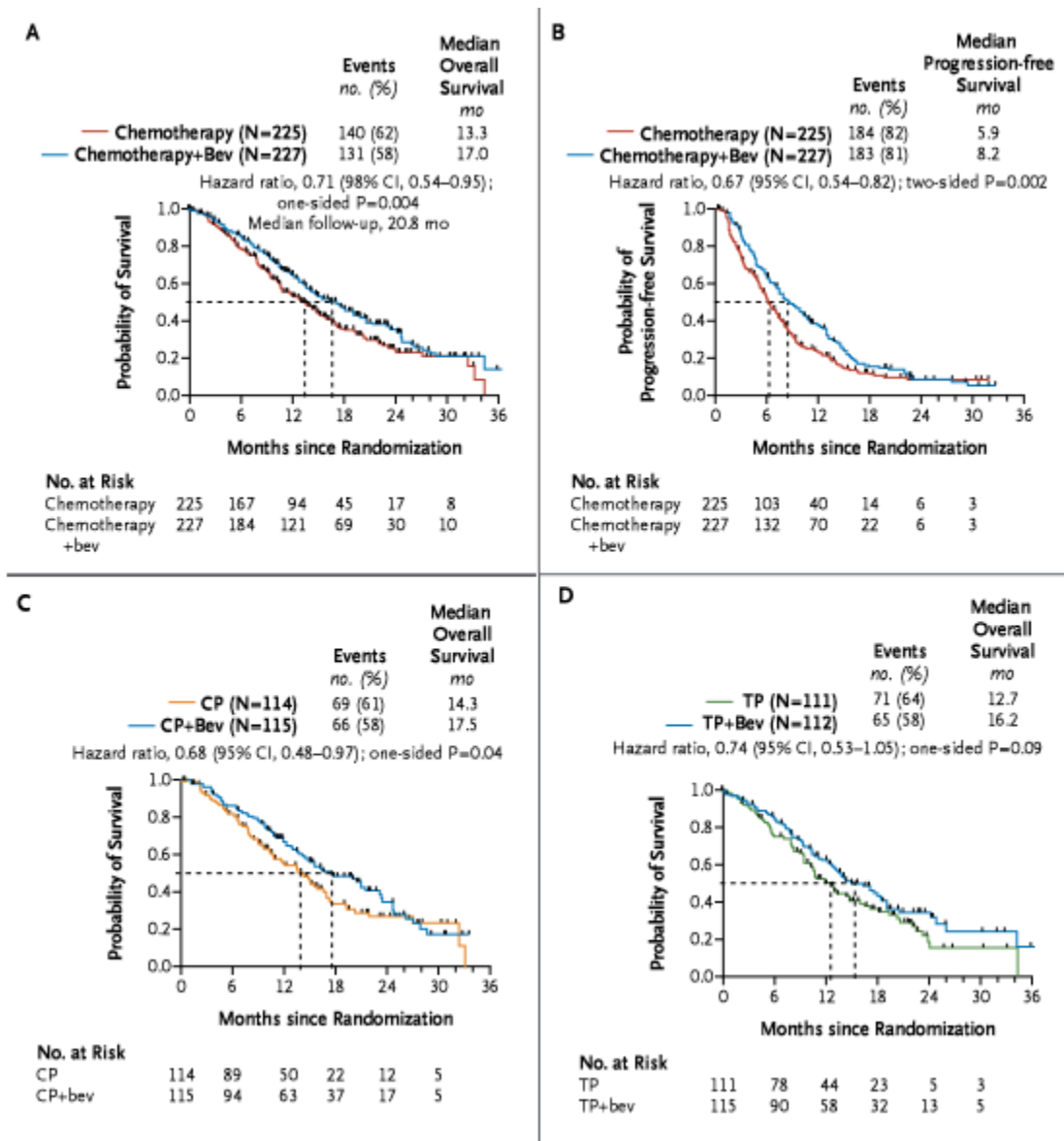
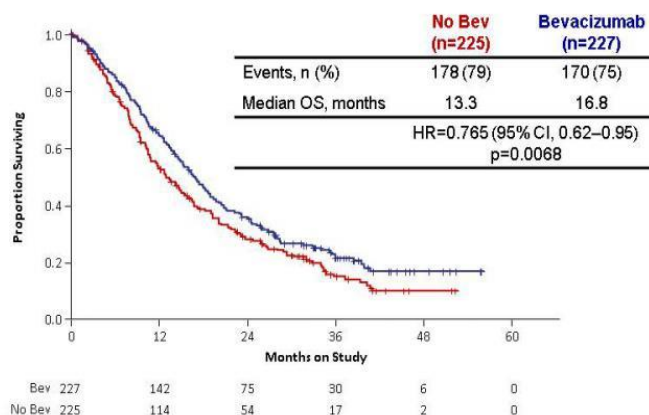


Figura 2. Resultado de sobrevida global (A) e sobrevida livre de progressão (B) para bevacizumabe + quimioterapia vs. quimioterapia e resultado de sobrevida global de bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel vs. cisplatina + paclitaxel (C) e de bevacizumabe + topotecano + paclitaxel vs. topotecano + paclitaxel (D).

Fonte: TEWARI *et al.*, 2014a



FINAL OS chemo vs chemo plus bev



bev, bevacizumab; chemo, chemotherapy; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; OS, overall survival.
26-30 September 2014, Madrid, Spain

esmo.org

KS Tewari (study chair). www.ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00803062.

Figura 3. Resultado final da análise de sobrevida do estudo GOG 240

Fonte: <http://www.esmo.org/Conferences/Past-Conferences/ESMO-2014-Congress/News-Articles/Final-Overall-Survival-Analysis-of-the-Phase-III-Randomised-Trial-of-Chemotherapy-With-and-Without-Bevacizumab-for-Advanced-Cervical-Cancer>

Tabela 1. Resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do estudo GOG 240

Grupo	Eventos (n (%))	Sobrevida mediana (meses)	Hazard ratio (IC95%)	Valor-p
Sobrevida Global - 36 meses				
Quimioterapia	140 (62)	13,3	0,71 (0,54 a 0,95)	0,004
Quimioterapia + bevacizumabe	131 (58)	17,0		
Cisplatina + paclitaxel	69 (61)	14,3	0,68 (0,48 a 0,97)	0,04
Cisplatina + paclitaxel + bevacizumabe	66 (58)	17,5		



Topotecano + paclitaxel	71 (64)	12,7		
			0,74 (0,53 a 1,05)	0,09
Topotecano + paclitaxel +bevacizumabe	65 (58)	16,2		

Continua.

Tabela 1. Resultados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do estudo GOG 240

Grupo	Eventos (n (%))	Sobrevida mediana (meses)	Hazard ratio (IC95%)	Valor-p
Sobrevida Global - 50 meses				
Quimioterapia	178 (79)	13,3		
			0,765(0,62 a 0,95)	0,0068
Quimioterapia + bevacizumabe	170 (75)	16,9		
Sobrevida livre de progressão - 36 meses				
Quimioterapia	184 (82)	5,9		
			0,67 (0,54 a 0,82)	0,002
Quimioterapia + bevacizumabe	183 (81)	8,2		

Fonte: TEWARI *et al.*, 2014a; 2014b

Com relação à ocorrência de eventos adversos no acompanhamento até 36 meses, mais participantes que utilizaram bevacizumabe apresentaram eventos como hipertensão de grau ≥ 2 (25% vs. 2%, $p < 0,001$); fístula gastrointestinal grau ≥ 3 (3% vs. 0%, $p = 0,02$); fístula no total (6% vs. $< 1\%$, $p = 0,002$); neutropenia grau ≥ 4 (35% vs. 26%, $p = 0,04$), tromboembolismo (8% vs. 1%, $p = 0,001$) (TEWARI *et al.*, 2014a).

Na análise final de sobrevida (TEWARI *et al.*, 2014b) também foram descritos resultados de segurança. Perfurações gastrointestinais foram reportados por 3,2% das participantes que utilizaram bevacizumabe, sendo que todas tinham histórico de radioterapia. Fístula gastrointestinal-vaginal ocorreram em 8,2% das pacientes tratadas com bevacizumabe e em 0,9% das participantes que não



utilizaram esse agente. Da mesma forma, mais participantes que utilizaram bevacizumabe apresentaram eventos tromboembólicos venosos de grau ≥ 3 (10.6% vs. 5.4%).

Do total de pacientes randomizadas (425), 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 consideradas a população da avaliação dos *patient-reported outcomes*. Não houve diferença entre as participantes que receberam ou não bevacizumabe na escala de qualidade de vida (FACT-Cx-TOI) (-1.2; IC95% -3,1 a 1,7, $p=0,30$). Após ajuste pelo escore basal e idade o resultado se manteve (-2.1; IC95% -1,2 a 5,3, $p=0,20$) (PENSON *et al.*, 2015).

Mais participantes que receberam quimioterapia sem adição de bevacizumabe apresentaram sintomas de neurotoxicidade (odds ratio (OR) 0,58, IC98,75% 0,17-0,98). Dentre as participantes que apresentaram neurotoxicidade, o escore FACT/GOG-NTX não foi diferente entre os grupos (diferença de 0,3; IC 98,75% -1,19 a 1,64, $p=0,69$). Também não foi observada diferença entre as participantes que utilizaram e não utilizaram bevacizumabe na chance de experimentar dor (OR 0.96; IC95% 0,39 a 1,52, $p=0,78$) e na gravidade da dor (diferença de 0,5; IC95% -0,14 a 1,14, $p=0,12$) (PENSON *et al.*, 2014).

Os critérios de pior prognóstico (PS<0, doença pélvica, ancestralidade afro-americana, intervalo sem doença <1 ano, e uso de platina anteriormente) foram avaliados nas participantes de GOG 240 para validação. Ao se estratificar as pacientes com relação a presença de 0 a 1 fator de risco (baixo risco), 2 a 3 fatores de risco (médio risco) e 4-5 fatores de risco (alto risco), observou-se que não houve diferença entre os grupos bevacizumabe + quimioterapia e quimioterapia quanto a sobrevida global (HR 0,96; IC95% 0,51 a 1,83) e sobrevida livre da doença (HR 0,85; 95%IC 0,53 a 1,37) (TEWARI *et al.*, 2015).

Para mulheres de médio e alto riscos foi observada diferença entre os grupos com benefício para o uso de bevacizumabe para ambos os desfechos. No grupo de mulheres de médio risco a sobrevida global mediana foi de 17,9 meses (bevacizumabe + quimioterapia) e 12,1 meses (quimioterapia) (HR 0,673; IC95% 0,51 a 0,91) e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 7,9 e 5,9 meses (HR 0,694; IC95% 0,54 a 0,89). No grupo de mulheres de alto risco a sobrevida mediana foi de 12,1 meses (bevacizumabe + quimioterapia) e 6,3 meses (quimioterapia) (HR 0,536; IC95% 0,32 a 0,905) e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 6,0 e 3,0 meses (HR 0,506; IC95% 0,277 a 0,926) (TEWARI *et al.*, 2015).



Limitações do ensaio clínico incluído:

A população do estudo foi composta por mulheres diagnosticadas com câncer metastático (IVB) ou com câncer recorrente ou persistente, não elegíveis a tratamento curativo. A incorporação foi demandada para essa mesma população. Os critérios de inclusão foram bastante estritos, isso é relevante especialmente no que tange a exigência de as pacientes estarem completamente ativas ou apresentarem restrição para atividade física extenuante, mas ainda serem capazes de caminhar. Com isso, espera-se que o benefício encontrado com bevacizumbe seja observado em mulheres com perfil semelhante. Da mesma forma, os resultados deletérios da terapia podem ser maiores do que o observado, uma vez que os médicos e toda a equipe foram muito incisivos no controle de eventos adversos e do quadro geral das pacientes.

Como pontos positivos, os procedimentos de geração de sequência da alocação e cegamento da randomização foram adequados e foi realizada análise por intenção de tratamento. Após a randomização, o estudo foi aberto, o que pode implicar em alta possibilidade de viés de detecção e desempenho. Os desfechos clínicos são menos passíveis à impressão do médico (sobrevida, eventos adversos graves), entretanto, sabe-se que os médicos foram incentivados a acompanhar e intervir no estado nutricional e renal das pacientes, o que pode ter influenciado os resultados de forma não homogênea entre os grupos.

Os desfechos de qualidade de vida, dor e neurotoxicidade foram avaliados por questionários autoaplicados, sendo sensíveis ao não mascaramento. O estudo foi financiado pelos *National Institutes of Health*. Autores dos três artigos descritos apresentavam conflito de interesses com a Genentech/Roche.

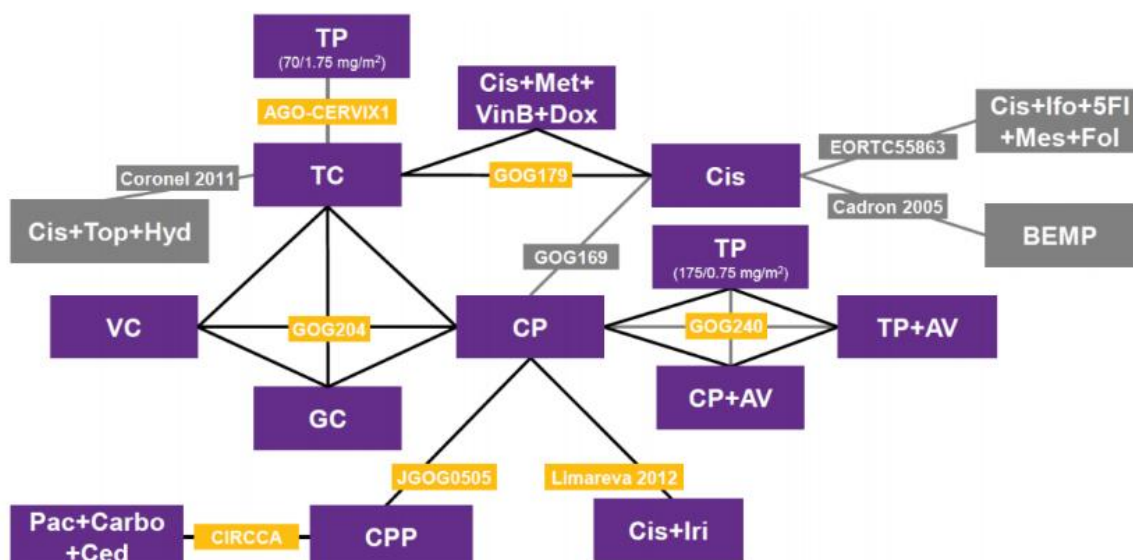
4.1.2. Meta-análise de rede

Foi apresentada uma meta-análise em rede elaborada segundo a abordagem Bayesiana de efeito fixo. O ajuste foi feito pela técnica de Monte Carlo via Cadeias de Markov. Foram avaliados os desfechos de sobrevivida global e sobrevivida livre de progressão. Para a seleção dos estudos foi realizada uma revisão sistemática da literatura, que resultou na inclusão de 12 artigos (11 estudos) (Anexo 1).



Resultados:

Os estudos foram organizados em uma rede (Figura 4), na qual os nódulos (retângulos roxos e cinzas) correspondem aos grupos de tratamento conectados por traços pretos que representam os estudos. Segundo o demandante essa é a maior rede possível que resulta da comparação dos tratamentos e populações, mas que desconsidera os resultados de interesse (se reportados ou não). As redes subconjunto da maior rede possível, que consideram os desfechos não são apresentadas (o demandante instrui buscar o relatório final da meta-análise, não submetido à análise da CONITEC). Os nódulos roxos representam as comparações incluídas na análise principal e na análise de sensibilidade, enquanto que os nódulos cinzas referem-se a comparações incluídas na análise de sensibilidade.



5FI, 5-fluorouracil; AV, Avastin; BEMP, vindesina + bleomicina + mitomicina + cisplatina; Carbo, carboplatina; Ced, cediranib (sem aprovação no Brasil ainda); Cis, cisplatina; CPP, carboplatina + paclitaxel; Dox, doxorubicina; Fol, ácido folínico; GC, gencitabina + cisplatina; Ifo, ifosfamida; Iri, irontecano; Mes, Mesna; Met, metotrexato; PC, paclitaxel + cisplatina; TC, topotecano + cisplatina; TP, topotecano + paclitaxel; VC, vinorelbina + cisplatina; Vinb, vimblastina

Figura 4. Representação da rede para análise de sobrevida global e sobrevida livre de progressão da meta-análise de rede

A rede de sobrevida global incluiu 11 braços de tratamento de cinco estudos. Segundo o demandante, dentro de cada nódulo todos os estudos relevantes puderam ser combinados, de forma que não foi conduzida análise de sensibilidade. Como demonstrado na Figura 5 o tratamento com bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel foi superior a paclitaxel + topotecano; cisplatina em monoterapia;



cisplatina + topotecano; cisplatina + gentabicina; e cisplatina + paclitaxel. Bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel apresentou a maior probabilidade (0,689) de ser o tratamento mais eficaz (Figura 6). Bevacizumabe + topotecano + paclitaxel foi superior a cisplatina em monoterapia (Figura 6) e maior probabilidade (0,438) de ser o segundo tratamento mais eficaz (Figura 6). A monoterapia com cisplatina apresentou a maior probabilidade (0,667) de ser o tratamento menos eficaz (Figura 6).

**HR mediana
(95% IC)**

	Pac+ Top+ Bev	Pac+ Top	Cis	Cis+ Met+ VinB +Dox	Pac+ Car	Pac+ Car+ Ced	Cis+ Pac+ Bev	Cis+ Top	Cis+ Vino	Cis+ Gem	Cis+ Pac
Pac+ Top+ Bev	1,00 [0,61; 1,03]	1,26 [0,97; 1,63]	1,92 [1,12; 3,30]	1,34 [0,69; 2,59]	1,16 [0,80; 1,70]	1,24 [0,73; 2,12]	0,87 [0,67; 1,13]	1,46 [0,90; 2,36]	1,34 [0,83; 2,17]	1,55 [0,96; 2,49]	1,17 [0,86; 1,58]
Pac+ Top	0,79 [0,61; 1,03]	1,00	1,52 [0,91; 2,56]	1,06 [0,56; 2,02]	0,92 [0,65; 1,30]	0,99 [0,59; 1,65]	0,69 [0,51; 0,93]	1,16 [0,74; 1,83]	1,07 [0,68; 1,68]	1,23 [0,78; 1,93]	0,93 [0,72; 1,20]
Cis mono	0,52 [0,30; 0,90]	0,66 [0,39; 1,10]	1,00	0,70 [0,48; 1,01]	0,61 [0,36; 1,00]	0,65 [0,35; 1,22]	0,45 [0,27; 0,76]	0,76 [0,59; 0,98]	0,70 [0,39; 1,25]	0,80 [0,45; 1,44]	0,61 [0,39; 0,95]
Cis+ Met+ VinB+ Dox	0,75 [0,39; 1,44]	0,94 [0,50; 1,78]	1,44 [0,99; 2,08]	1,00	0,87 [0,46; 1,63]	0,93 [0,45; 1,94]	0,65 [0,34; 1,24]	1,09 [0,70; 1,72]	1,01 [0,50; 2,02]	1,16 [0,58; 2,31]	0,87 [0,49; 1,56]
Pac+ Car	0,86 [0,59; 1,26]	1,08 [0,77; 1,53]	1,65 [1,00; 2,74]	1,15 [0,61; 2,16]	1,00	1,07 [0,74; 1,57]	0,75 [0,53; 1,06]	1,26 [0,81; 1,95]	1,16 [0,74; 1,79]	1,33 [0,86; 2,06]	1,01 [0,80; 1,27]
Pac+ Car+ Ced	0,80 [0,47; 1,37]	1,01 [0,61; 1,69]	1,54 [0,82; 2,90]	1,07 [0,52; 2,24]	0,93 [0,64; 1,36]	1,00	0,70 [0,42; 1,17]	1,18 [0,66; 2,10]	1,08 [0,60; 1,92]	1,24 [0,70; 2,21]	0,94 [0,60; 1,46]
Cis+ Pac+ Bev	1,15 [0,89; 1,50]	1,45 [1,07; 1,96]	2,21 [1,31; 3,72]	1,54 [0,81; 2,92]	1,34 [0,94; 1,89]	1,43 [0,86; 2,39]	1,00	1,68 [1,07; 2,66]	1,54 [0,98; 2,44]	1,78 [1,13; 2,80]	1,34 [1,03; 1,75]
Cis+ Top	0,68 [0,42; 1,11]	0,86 [0,55; 1,35]	1,31 [1,02; 1,69]	0,91 [0,58; 1,43]	0,79 [0,51; 1,23]	0,85 [0,48; 1,52]	0,59 [0,38; 0,94]	1,00	0,92 [0,54; 1,56]	1,06 [0,62; 1,79]	0,80 [0,55; 1,16]
Cis+ Vino	0,75 [0,46; 1,21]	0,94 [0,60; 1,48]	1,43 [0,80; 2,58]	1,00 [0,50; 2,00]	0,87 [0,56; 1,34]	0,93 [0,52; 1,66]	0,65 [0,41; 1,03]	1,09 [0,64; 1,85]	1,00	1,15 [0,68; 1,95]	0,87 [0,60; 1,27]
Cis+ Gem	0,65 [0,40; 1,05]	0,81 [0,52; 1,28]	1,24 [0,69; 2,23]	0,86 [0,43; 1,73]	0,75 [0,49; 1,17]	0,81 [0,45; 1,43]	0,56 [0,36; 0,89]	0,95 [0,56; 1,60]	0,87 [0,51; 1,47]	1,00	0,76 [0,52; 1,10]
Cis+ Pac	0,86 [0,63; 1,16]	1,08 [0,83; 1,40]	1,64 [1,05; 2,58]	1,14 [0,64; 2,06]	0,99 [0,79; 1,25]	1,07 [0,69; 1,66]	0,74 [0,57; 0,97]	1,25 [0,86; 1,82]	1,15 [0,79; 1,67]	1,32 [0,91; 1,91]	1,00

Figura 5. Resultados de Hazard Ratio (HR) mediana de sobrevida global para os onze tratamentos avaliados em meta-análise de rede apresentada pelo demandante. Bev: bevacizumabe; Car: carboplatina; Ced: ceradinibe; Cis: cisplatina; Dox: doxorubicina; Gem: gentabicina; IC; Intervalo de Confiança; Met: metotrexato; Pac: paclitaxel;



Top: topotecano; VinB: vimblastina; Vino: vinorelbina. A marcação em laranja indica resultado estatisticamente significativo.

Rankings	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Mais eficaz										Menos eficaz
Pac+ Top+ Bev	0,116	0,438	0,189	0,104	0,065	0,044	0,025	0,012	0,005	0,002	0,000
Pac+ Top	0,002	0,012	0,107	0,116	0,139	0,176	0,176	0,132	0,085	0,043	0,012
Cis mono	0,000	0,000	0,001	0,003	0,005	0,007	0,013	0,030	0,074	0,199	0,667
Cis+ Met+ VinB+ Dox	0,079	0,073	0,088	0,064	0,060	0,075	0,102	0,129	0,144	0,165	0,022
Pac+ Car	0,022	0,084	0,179	0,200	0,179	0,151	0,101	0,054	0,023	0,007	0,001
Pac+ Car+ Ced	0,065	0,083	0,113	0,096	0,093	0,110	0,119	0,110	0,091	0,076	0,046
Cis+ Pac+ Bev	0,689	0,219	0,059	0,020	0,008	0,003	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000
Cis+ Top	0,003	0,012	0,027	0,041	0,052	0,076	0,130	0,202	0,267	0,184	0,005
Cis+ Vino	0,020	0,042	0,074	0,071	0,084	0,111	0,150	0,148	0,132	0,110	0,059
Cis+ Gem	0,003	0,010	0,021	0,026	0,037	0,061	0,105	0,160	0,175	0,213	0,189
Cis+ Pac	0,002	0,027	0,143	0,259	0,279	0,186	0,078	0,022	0,004	0,001	0,000

Figura 6. Probabilidade de os tratamentos serem classificados em cada posição de um ranking de 1 (mais eficaz) e 11 (menos eficaz) com relação à sobrevida global, segundo metanálise de rede apresentada pelo demandante. Bev: bevacizumabe; Car: carboplatina; Ced: ceradinibe; Cis: cisplatina; Dox: doxorubicina; Gem: gentamicina; Met: metotrexato; Pac: paclitaxel; Top: topotecano; VinB: vimblastina; Vino: vinorelbina

A rede de sobrevida livre de progressão incluiu 11 tratamentos de cinco estudos na análise principal e 12 tratamentos de sete estudos na análise de sensibilidade. OS estudo adicionados à análise de sensibilidade foram Coronel *et al.*, 2011 e GOG 169, que não foram incluídos na análise principal porque não apresentavam o resultado de sobrevida livre de progressão estimado pela curva de Kaplan-Meier.



Na análise principal, bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel foi superior a todos os demais tratamentos com exceção de cisplatina + metotrexato + vimblastina + doxorrubicina (Figura 7), tendo a maior probabilidade (0,962) de ser o tratamento mais eficaz (Figura 8). Bevacizumabe + topotecano + paclitaxel foi superior a paclitaxel + topotecano; cisplatina monoterapia; paclitaxel + carboplatina + cediranibe; cisplatina + vinorelbina; e cisplatina + gencitabina, sendo inferior a bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel (Figura 7). O tratamento com bevacizumabe + topotecano + paclitaxel teve a maior probabilidade (0,713) de ser o segundo mais eficaz (Figura 8).

**HR mediana
(95%CrI)**

	Pac+ Top	Cis+ Pac+ Bev	Pac+ Top+ Bev	Cis	Cis+ Met+ VinB+ Dox	Pac+ Car	Pac+ Car+ Ced	Cis+ Top	Cis+ Vino	Cis+ Gem	Cis+ Pac
Pac+ Top	1,00	0,50 [0,38; 0,68]	0,69 [0,54; 0,89]	1,42 [0,87; 2,32]	0,92 [0,49;1,7 2]	0,89 [0,62; 1,28]	1,50 [0,89; 2,51]	1,08 [0,71; 1,65]	1,16 [0,76; 1,77]	1,19 [0,78; 1,82]	0,86 [0,67; 1,10]
Cis+ Pac+ Bev	1,99 [1,48; 2,67]	1,00	1,37 [1,07; 1,77]	2,83 [1,72; 4,64]	1,83 [0,97;3,4 3]	1,76 [1,22; 2,55]	2,97 [1,76; 5,00]	2,15 [1,40; 3,31]	2,31 [1,50; 3,53]	2,37 [1,54; 3,64]	1,70 [1,31; 2,21]
Pac+ Top+ Bev	1,45 [1,12; 1,86]	0,73 [0,57; 0,94]	1,00	2,06 [1,23; 3,44]	1,33 [0,70;2,5 3]	1,29 [0,87; 1,91]	2,16 [1,26; 3,71]	1,57 [1,00; 2,46]	1,68 [1,07; 2,63]	1,72 [1,10; 2,70]	1,24 [0,92; 1,66]
Cis mono	0,70 [0,43; 1,15]	0,35 [0,22; 0,58]	0,49 [0,29; 0,81]	1,00	0,65 [0,44;0,9 5]	0,62 [0,38; 1,02]	1,05 [0,56; 1,94]	0,76 [0,60; 0,97]	0,82 [0,48; 1,40]	0,84 [0,49; 1,44]	0,60 [0,40; 0,91]
Cis+ Met+ VinB+ Dox	1,09 [0,58; 2,03]	0,55 [0,29; 1,03]	0,75 [0,40; 1,43]	1,55 [1,06; 2,27]	1,00	0,96 [0,52; 1,81]	1,62 [0,78; 3,36]	1,18 [0,75; 1,85]	1,26 [0,65; 2,45]	1,29 [0,67; 2,52]	0,93 [0,53; 1,64]
Pac+ Car	1,13 [0,78; 1,62]	0,57 [0,39; 0,82]	0,78 [0,52; 1,15]	1,60 [0,98; 2,63]	1,04 [0,55;1,9 4]	1,00	1,68 [1,16; 2,44]	1,22 [0,79; 1,87]	1,31 [0,85; 2,00]	1,34 [0,87; 2,05]	0,96 [0,74; 1,25]
Pac+ Car+ Ced	0,67 [0,40; 1,13]	0,34 [0,20; 0,57]	0,46 [0,27; 0,80]	0,95 [0,51; 1,77]	0,62 [0,30;1,2 8]	0,59 [0,41; 0,86]	1,00	0,72 [0,41; 1,28]	0,78 [0,44; 1,37]	0,80 [0,45; 1,40]	0,57 [0,36; 0,90]
Cis+ Top	0,92 [0,61; 1,41]	0,47 [0,30; 0,72]	0,64 [0,41; 1,00]	1,32 [1,03; 1,68]	0,85 [0,54;1,3 4]	0,82 [0,53; 1,26]	1,38 [0,78; 2,43]	1,00	1,07 [0,66; 1,73]	1,10 [0,68; 1,78]	0,79 [0,56; 1,11]
Cis+ Vino	0,86 [0,57; 1,31]	0,43 [0,28; 0,67]	0,60 [0,38; 0,93]	1,23 [0,72; 2,10]	0,79 [0,41;1,5 4]	0,77 [0,50; 1,17]	1,29 [0,73; 2,26]	0,93 [0,58; 1,51]	1,00	1,03 [0,64; 1,65]	0,74 [0,53; 1,03]
Cis+ Gem	0,84 [0,55; 1,28]	0,42 [0,28; 0,65]	0,58 [0,37; 0,91]	1,20 [0,70; 2,05]	0,77 [0,40;1,5 0]	0,75 [0,49; 1,15]	1,25 [0,71; 2,21]	0,91 [0,56; 1,47]	0,97 [0,60; 1,57]	1,00	0,72 [0,51; 1,01]
Cis+ Pac	1,17 [0,91; 1,50]	0,59 [0,45; 0,77]	0,81 [0,60; 1,09]	1,67 [1,10; 2,53]	1,08 [0,61;1,9 0]	1,04 [0,80; 1,35]	1,75 [1,11; 2,75]	1,27 [0,90; 1,78]	1,36 [0,97; 1,90]	1,39 [0,99; 1,95]	1,00

Figura 7. Resultados de Hazard Ratio (HR) mediana de sobrevida livre de progressão para os onze tratamentos avaliados em meta-análise de rede apresentada pelo demandante. Bev: bevacizumabe; Car: carboplatina; Ced:



ceradinibe; Cis: cisplatina; Dox: doxorubicina; Gem: gentamicina; IC; Intervalo de Confiança; Met: metotrexato; Pac: paclitaxel; Top: topotecano; VinB: vimblastina; Vino: vinorelbina. A marcação em vermelho indica resultado estatisticamente significativo.

Rankings	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
	Mais eficaz										Menos eficaz
Pac+ Top	0,000	0,001	0,055	0,104	0,204	0,225	0,190	0,127	0,066	0,024	0,004
Cis+ Pac+ Bev	0,962	0,037	0,001	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Pac+ Top+ Bev	0,007	0,713	0,187	0,055	0,025	0,010	0,003	0,001	0,000	0,000	0,000
Cis mono	0,000	0,000	0,000	0,002	0,006	0,013	0,038	0,089	0,166	0,324	0,361
Cis+ Met+ VinB+ Dox	0,030	0,144	0,179	0,095	0,116	0,121	0,105	0,086	0,074	0,045	0,006
Pac+ Car	0,001	0,067	0,217	0,227	0,205	0,143	0,083	0,039	0,014	0,003	0,000
Pac+ Car+ Ced	0,000	0,000	0,002	0,005	0,014	0,029	0,047	0,074	0,121	0,226	0,484
Cis+ Top	0,000	0,004	0,024	0,059	0,097	0,178	0,228	0,212	0,148	0,048	0,001
Cis+ Vino	0,000	0,004	0,017	0,032	0,071	0,121	0,154	0,189	0,198	0,151	0,063
Cis+ Gem	0,000	0,003	0,013	0,025	0,057	0,105	0,143	0,181	0,212	0,179	0,082
Cis+ Pac	0,000	0,027	0,305	0,396	0,206	0,056	0,009	0,001	0,000	0,000	0,000

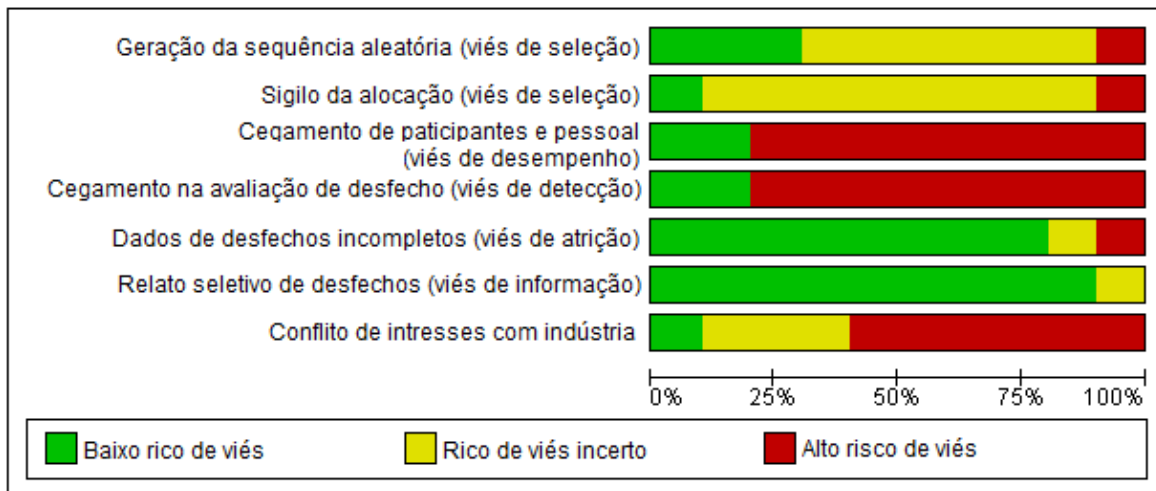
Figura 8. Probabilidade de os tratamentos serem classificados em cada posição de um ranking de 1 (mais eficaz) e 11 (menos eficaz) com relação à sobrevida livre de progressão, segundo metanálise de rede apresentada pelo demandante. Bev: bevacizumabe; Car: carboplatina; Ced: ceradinibe; Cis: cisplatina; Dox: doxorubicina; Gem: gentamicina; Met: metotrexato; Pac: paclitaxel; Top: topotecano; VinB: vimblastina; Vino: vinorelbina

Limitações da meta-análise de rede:

O número de estudo incluídos foi pequeno, e por isso o demandante afirma que não foi possível realizar análise de heterogeneidade estatística completa e que, por tanto, explorou a heterogeneidade entre os estudos de forma qualitativa, sendo essa considerada substancial (por exemplo, alguns estudos



incluíram parcela elevada de pacientes sem experiência prévia com platina, e a maioria incluiu pacientes com PS 0-1). Análise de risco de viés adicional mostra que o risco de viés de seleção foi incerto para a maioria dos estudos, uma vez que os métodos de geração da sequência randômica e de sigilo da alocação não foram informados. É relevante a proporção de estudos com alto risco de viés de desempenho e viés de detecção por não serem cegos (Figura 9).



Study	Geração da sequência aleatória (viés de seleção)	Sigilo da alocação (viés de seleção)	Cegamento de participantes e pessoal (viés de desempenho)	Cegamento na avaliação de desfecho (viés de detecção)	Dados de desfechos incompletos (viés de atribuição)	Relato seletivo de desfechos (viés de informação)	Conflito de interesses com indústria
Limarwa et al., 2012	-	-	-	-	+	?	?
JCOG 0505	+	?	-	-	+	+	-
GOG 240	+	+	-	-	+	+	-
GOG 204	?	?	-	-	+	+	-
GOG 179	+	?	-	-	+	+	-
GOG 169	?	?	-	-	+	+	-
EORTC 55863	?	?	-	-	-	+	?
Coronel et al., 2011	?	?	+	+	+	+	+
CIRCCA	?	?	+	+	?	+	-
Cadron et al., 2005	?	?	-	-	+	+	?

Figura 9. Análise do risco de viés dos estudos incluídos pelo demandante e para os quais havia resultados publicados.



O demandante declarou que fez análise de sensibilidade para explorar as diferenças entre os estudos (procedimentos e população), entretanto, essa análise não é apresentada. Além disso, foi incluído um estudo (AGO-CERVIX1) para o qual o demandante apresentou um resumo de congresso que não possui resultados e para o qual não foi encontrado resultados de desfechos em busca adicional.

Outro ponto que merece destaque é o fato de que o demandante afirma que bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel foi superior a todos os demais tratamentos por estar relacionado à HR inferior a 1, entretanto a análise dos intervalos de confiança não corrobora essa afirmação. A metanálise de rede é uma importante ferramenta para comparação de tratamentos, entretanto, o estudo apresentado pelo demandante apresenta falhas importantes e por isso pode ser considerado de baixa relevância para a análise da adição do bevacizumabe à quimioterapia com cisplatina ou topotecano e paclitaxel.

4.2. Busca complementar de literatura

A fim de verificar a existência de outros estudos que poderiam estar incluídos além da análise dos então apresentados pelo demandante, foi realizada busca na literatura, nas bases de dados PUBMED, LILACS, COCHRANE, CRD, também utilizadas pelo demandante, juntamente com a base *Clinical Trials*. A busca complementar realizada teve como objetivo incluir estudos adicionais de avaliação de tecnologia em saúde, avaliação econômica, juntamente com todos os desenhos de estudos estabelecidos na estratégia PICO do demandante a fim de contribuir para a avaliação da eficácia e segurança do bevacizumabe comparado ao tratamento convencional (cisplatina + paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel) para o câncer do colo de útero. Dentre os critérios de elegibilidade estabelecidos destacam-se:

- Estudos observacionais, ensaios clínicos randomizados, meta-análises, revisões sistemáticas, estudos de avaliação de tecnologia em saúde e econômica.
- Ensaios clínicos randomizados com grupo intervenção e controle.
- Estudos que contemplasse a avaliação da sobrevida global e/ou sobrevida livre de progressão, considerado um dos principais desfechos no contexto do câncer do colo de útero.
- Estudos a partir do ano de 2005



Na busca suplementar foram considerados elegíveis apenas dois ensaios clínicos randomizados (TEWARI *et al.*, 2014; PENSON *et al.*, 2015) e uma análise farmacoeconômica de custo efetividade de bevacizumabe para carcinoma cervical persistente, recorrente ou avançado (PHIPPEN *et al.*, 2015), sendo este último não utilizado na avaliação econômica do demandante, mas incluída da avaliação proposta. Os resultados das bases de dados foram agrupados em um gerenciador de referências (Endnote X1) e o fluxograma das etapas da busca e da seleção dos estudos extraídos e avaliados nas fases I (títulos), II (resumos), III (leitura completa do estudo) e IV (coleta dos dados) foram realizadas em duplicatas, conforme recomendação *Handobook COCHRANE* (HIGGINS; ALTMAN; STERNE, 2011), estão apresentados na Figura 10.

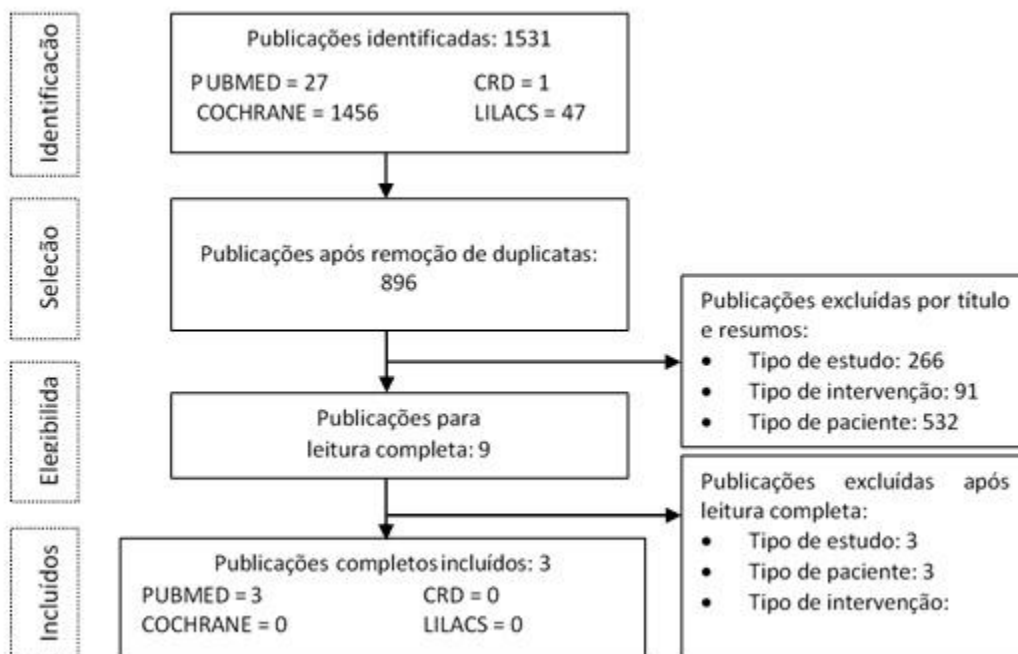


Figura 10. Fluxograma da seleção dos estudos elegíveis para a busca complementar realizada



5. ANÁLISE ECONÔMICA

5.1. Análise apresentada pelo demandante

Foi desenvolvido um estudo de custo-efetividade sob perspectiva do SUS no qual foram comparados os esquemas bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel e cisplatina em monoterapia no tratamento de câncer do colo de útero. O modelo de Markov foi baseado no método de área sob a curva, com três estados de transição (SLP, Progressão e Morte). Neste modelo, as pacientes em SLP podem permanecer nesse estado, progredir ou morrer (Figura 11).

O tempo médio em que a paciente permanece no estado de SLP foi calculado como a área sob a curva de SLP. O tempo médio de sobrevida foi calculado por meio da área sob a curva de sobrevida global. O tempo médio no estado de progressão foi calculado como a diferença entre as curvas de SLP e sobrevida global. A coorte do modelo simula os custos e benefícios até o final da vida de um paciente médio de 48,3 anos (idade média da população de pacientes do estudo GOG 240), perfil semelhante ao da população brasileira atingida pela doença. A simulação foi feita até a morte ou por um período máximo de 15 anos.

Para explorar os efeitos de alterar simultaneamente a expectativa de sobrevida e os parâmetros de custo, foi conduzida uma análise de sensibilidade probabilística por meio de Simulação de Monte-Carlo com 5.000 iterações. Distribuições estatísticas foram aplicadas aos custos de Sobrevida livre de progressão, custos de progressão, anos de vida ganhos e anos de vida ajustados à qualidade.

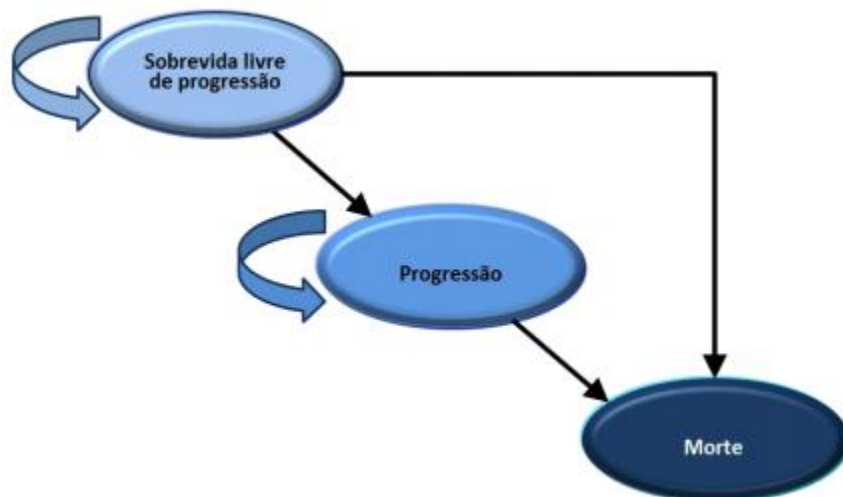


Figura 11. Estados de transição do modelo de Markov apresentado pelo demandante

Cálculo da sobrevida:

O tempo em que cada paciente permaneceu em sobrevida ou SLP foi determinado por meio do ajuste das curvas de sobrevida paramétricas aos dados de Kaplan-Meier. No total, cinco curvas de sobrevida paramétricas (log normal, log logistic, Weibull, Exponencial e Gamma) foram ajustadas aos dados. Neste modelo, as curvas de SLP e sobrevida global foram estimadas independentemente uma da outra. O melhor ajuste foi por meio da distribuição Gamma.

Foram utilizados resultados do estudo GOG 240 (bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel) e do estudo GOG 169 (cisplatina monoterapia) para as análises (Quadro 10).

Quadro 10. Resultados de sobrevida global e sobrevida livre da doença dos estudos GOG 240 e GOG 169, conforme apresentado pelo demandante

Variáveis	GOG 169 (n=293)		GOG 240 (n=117)	
	cisplatina	cisplatina + paclitaxel	cisplatina + paclitaxel	bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel
Hazard Ratio	1,642 (1,049 a 2,580)		1,343 (1,032 a 1,746)	



Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	2,8	4,8	6,0	8,3
Sobrevida global mediana (meses)	8,8	9,7	13,3	16,8

Custos e descontos:

Os custos envolvidos com cada um dos estados de transição considerados no modelo de Markov anteriormente esquematizado foram levantados a partir dos procedimentos autorizados pelo SUS de acordo com o Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos Unificados do SUS (SIGTAP) e do Banco de Preços em Saúde (BPS). Para os custos de tratamento, assim como para os custos em estado de progressão, foram utilizados os valores de Autorizações de Procedimento de Ambulatorial de Alta Complexidade (APAC). Os cálculos de terapia suporte em estado de sobrevida livre de progressão e terapia de suporte em estado de progressão foram realizados por meio de um micro-custeio, utilizando os valores de procedimentos presentes na tabela SIGTAP, como descritos no Quadro 11.

O custo proposto para o Avastin[®], conforme exposto na Tabela X, foi de R\$ 3.007.81. O valor da quimioterapia com cisplatina foi o valor pago pelo procedimento “quimioterapia paliativa do carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma do colo ou do corpo do útero - doença loco-regionalmente avançada, metastática ou recidivada” (03.04.02.018-4). Para a aplicação de bevacizumabe foi considerado o valor pago pelo procedimento de aplicação de outro antitumoral, o trastuzumabe, incorporado para câncer de mama (monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante), 03.04.05.003-0), considerando a necessidade de criar novo procedimento. Para cálculo da dose de Avastin[®] foi considerada o peso médio das mulheres do estudo GOG 240 (62,33 Kg) (TEWARI *et al.*, 2014). Foi considerado compartilhamento de dose.



Quadro 11. Inputs de custos apresentados pelo demandante

Input	Valor	Fontes
Preço do Avastin®	R\$ 5.013,01 (400 mg) R\$ 1.294,72 (100 mg)	CMED (Preço de Fábrica (ICMS 0%))
Desconto proposto para compra pelo Ministério da Saúde	40%	Roche
Custo mensal da quimioterapia	R\$571,50	Procedimento 03.04.02.018-4 (quimioterapia paliativa do carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma do colo ou do corpo do útero - doença loco-regionalmente avançada, metastática ou recidivada)
Custo com administração do bevacizumabe	R\$ 34,10	Procedimento 03.04.05.030-0 (monoquimioterapia do carcinoma de mama HER-2 positivo em estágio II (adjuvante))
Custo de manejo EA grau 3	R\$ 45,93	Procedimento 03.04.10.001-3 (tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico)
Custo de manejo de EA grau 4/5	R\$ 367,44	Procedimento 03.04.10.002-1 (tratamento clínico de paciente oncológico)
Custo mensal de terapia suporte/SLP	R\$ 35,25	Vide Quadro 12
Custo mensal de terapia de suporte/Progressão	R\$ 90,66	Vide Quadro 12
Taxa de desconto anual (custos e eficácia)	5,0%	Diretriz de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde

EA: Evento adverso; SLP: Sobrevida livre de progressão



Quadro 12. Micro-custeio da terapia de suporte para pacientes em estado de sobrevida livre de progressão e em estado de progressão, segundo demandante

Elemento (Código SIGTAP)	Custo unitário (R\$)	Estado de sobrevida livre de progressão			Estado de progressão		
		% em uso	Quantidade	Custo anual (R\$)	% em uso	Quantidade	Custo anual (R\$)
Consulta médica (03.01.01.007-2)	10,00	100	4 ¹	40,00	100	12 ¹	40,00
Exame citopatológico cervico-vaginal/microflora (02.03.01.001-9)	6,97	50	1	3,49	50	1	3,49
Radiografia de tórax (02.04.03.015-3)	9,50	100	2 ²	19,00	100	5 ²	19,00
TC abdominal e pélvica (02.06.03.003-7)	138,63	80	2 ²	221,81	80	5 ²	221,81
Ressonância magnética de bacia/pelve/abdomen inferior (02.07.03.002-2)	268,75	20	2 ²	107,50	20	5 ²	107,50
Hemograma completo (02.02.02.038-0)	16,44	100	4 ¹	16,44	100	12 ³	16,44
Creatinina (02.02.01.031-7)	7,40	100	4 ¹	7,40	100	12 ³	7,40
Uréia (02.02.01.69-4)	7,40	100	4 ¹	7,40	100	12 ³	7,40
Total anual		R\$ 423,03			R\$ 1.087,98		
Total semanal		R\$ 8,14			R\$ 20,92		

TC: Tomografia computadorizada

¹ a cada três meses; ² bi ou trimestralmente; ³ mensalmente



Resultados:

O grupo correspondia à associação de bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel vs. cisplatina em monoterapia. Os custos totais para um horizonte de análise de tempo de vida para cada um deles foram de R\$ 62.710,00 (bevacizumabe + paclitaxel/cisplatina) e R\$ 5.158,00 (cisplatina monoterapia). Portanto, a adição de bevacizumabe ao tratamento resultou em um custo adicional de R\$ 57.551,00. O tratamento bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel promoveu um incremento de 1,277 AVG (2,399 anos vs. 1,122 anos) comparado à cisplatina em monoterapia num horizonte temporal de 15 anos, mas reconhecendo que a sobrevida global mediana é de 17,5 meses para bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel (TEWAKI *et al.*, 2014a) e de 8,8 para cisplatina em monoterapia (MOORE *et al.*, 2004). Assim, segundo o demandante a RCEI seria de R\$ 45.080,00/AVG (Quadro 13). Em análise de sensibilidade probabilística a RCEI seria de R\$ 44.529,00/AVG (Quadro 14)

Quadro 13. Resultados da análise apresentada pelo demandante para os grupos bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel e cisplatina (modelo determinístico)

Benefício e custo	bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel	cisplatina	Incremental
AVG	2,399	1,222	1,277
Custos totais (R\$)	62.710	5.158	57.551
Razão de Custo-Efetividade Incremental (R\$/AVG)			45.080

Quadro 14. Resultados da análise de sensibilidade apresentada pelo demandante para os grupos bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel e cisplatina (modelo probabilístico)

Benefício e custo	bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel	cisplatina	Incremental
AVG	2,406	1,114	1,291



IC95%	1,93 a 2,90	0,91 a 1,34	0,77 a 1,84
Custos totais (R\$)	62.759	5.252	57.507
IC95%	62.211 a 63.324	4.748 a 5.795	56.755 a 58.272
Razão de Custo-Efetividade Incremental (R\$/AVG)			44.529

A análise de sensibilidade probabilística apresentada nos resultados do modelo se encontra no gráfico de dispersão (Figura 12).

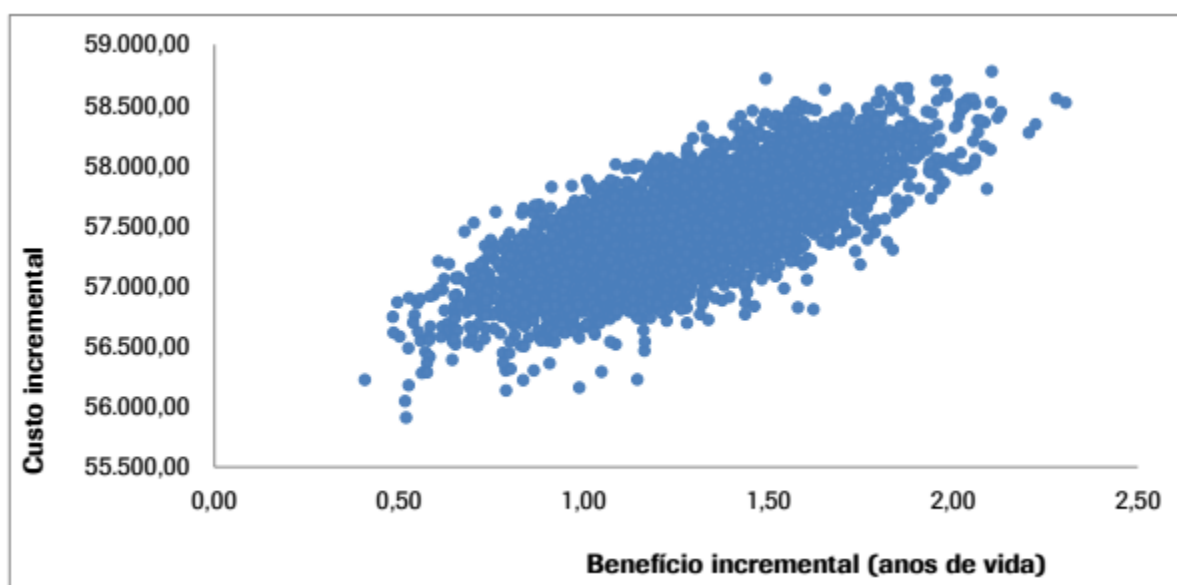


Figura 12. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística apresentado pelo demandante para a comparação bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel vs. cisplatina

Limitações da análise econômica:

A primeira linha de quimioterapia para câncer do colo de útero avançado, persistente ou recorrente segundo *American Society of Clinical Oncology* (CHUANG et al., 2016) e National Comprehensive Cancer Network consiste em cisplatina ou carboplatina associadas ao paclitaxel (NCCN,



2016). O procedimento “quimioterapia paliativa do carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma do colo ou do corpo do útero - doença loco-regionalmente avançada, metastática ou recidivada” (03.04.02.018-4) tem valor de repasse de R\$ 571,50. A título de ilustração, mostram-se na Tabela 2 os preços de aquisição dos medicamentos cisplatina, paclitaxel e carboplatina extraídos do Banco de Preços em Saúde. É possível observar que, mesmo sem compartilhamento de dose, o valor de repasse é suficiente para o tratamento das mulheres com os esquemas recomendados, considerando o peso e alturas médias informadas pelo demandante.

Tabela 2. Preços de aquisição e custo do tratamento por ciclo dos medicamentos cisplatina, paclitaxel e carboplatina segundo Banco de Preços em Saúde¹

Medicamento	Unidade de aquisição	Preço (R\$)	Dose/ciclo	Valor (R\$)
CISPLATINA, 50 MG, PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	Frasco-ampola	20,8600	50 mg/m ² (83,3 mg)	41,72
CISPLATINA, 100 MG, PÓ LIÓFILO P/ INJETÁVEL	frasco-ampola	17,7500		17,072
PACLITAXEL, 6 MG/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL	FRASCO 25,00 ML	117,4100	175 mg/m ² (291,55 mg)	234,82
PACLITAXEL, 6 MG/ML, SOLUÇÃO INJETÁVEL	FRASCO 50,00 ML	74,9900		74,99
CARBOPLATINA, 450 MG, INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	96,2050	529,10 mg	192,41
CARBOPLATINA, 150 MG, INJETÁVEL	FRASCO-AMPOLA	36,0000		144,00

¹ Foi considerado o preço de aquisição em média ponderada. Busca por aquisições de 01/01/2015 a 16/09/2015. Não foi considerado o compartilhamento de dose. Foram considerados o peso (62,33 Kg), a altura (162,39 cm) e a dose utilizada pelo demandante na análise de custo-efetividade (para carboplatina foi utilizada a dose média informada pelo demandante em arquivo complementar).



O demandante utilizou a cisplatina em monoterapia como comparador de bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel considerando que: “ (...) se observa que a utilização de cisplatina em monoterapia ainda é uma prática médica recorrente para tratamento de pacientes com câncer do colo de útero persistente, recorrente e metastático. Além disso, trata-se do padrão recomendado pelo Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).” Em contraposição é importante ressaltar que não há referência para a afirmativa sobre o uso recorrente de cisplatina em monoterapia. Adicionalmente, o INCA recomenda a utilização de cisplatina em associação à radioterapia (quimiorradioterapia) para pacientes até estágio IVA (bevacizumabe é indicado para pacientes em estágio IVB não elegíveis à radioterapia curativa).

Além de ser um comparador não recomendado como primeira linha de tratamento, e só por isso não adequado para a comparação na avaliação econômica, o estudo do qual foram extraídos resultados de cisplatina monoterapia (GOG 169) teve critérios de inclusão diferentes de GOG 240. Chama atenção o fato de que as participantes de GOG 169 podiam apresentar PS de até 2, enquanto que as participantes de GOG 240 podiam apresentar PS de até 1 (Anexo 2), ou seja, as pacientes que utilizaram bevacizumabe apresentavam, em média, melhor prognóstico conforme os critérios de Moore (TEWARY *et al.*, 2015). Em conjunto, os dois fatores (utilização de comparador não adequado e pacientes não comparáveis), pode ter superestimado o resultado de bevacizumabe que por si só já apresenta custo por unidade de benefício (tempo de sobrevida) muito superior ao valor médio pago atualmente para o tratamento paliativo.

Os dados apresentados pelo demandante para extrapolar as curvas de sobrevida (Hazard Ratio, Quadro 10) não foram encontrados na referência apresentada (bula do produto), nem nos artigos de GOG 169 (cisplatina em monoterapia) (MOORE *et al.*, 2004; CADRON *et al.*, 2005; MONK *et al.*, 2009; CORONEL *et al.*, 2011; KITAWA *et al.*, 2015) e GOG 240 (TEWARI *et al.*, 2014; PENSON *et al.*, 2015). O resultado de sobrevida global mediana de bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel foi encontrado na referência Tewari *et al.*, 2014b que apresenta os resultado de 50 meses de observação de bevacizumabe + quimioterapia (topotecano/cisplatina + palitaxel) (16,8 meses) vs. quimioterapia (13,3 meses).

Adicionalmente, como já apontado anteriormente o horizonte temporal adotado pelo demandante, de 15 anos, pode ser considerado inadequado para a análise já que se trata de doença em estágio avançado, de evolução rápida e prognóstico desfavorável. Este horizonte temporal acaba por



evidenciar melhor a diferença entre bevacizumabe + cisplatina + paclitaxel e cisplatina. Também é relevante o fato de que o demandante considerou o compartilhamento de dose entre os pacientes sem nenhuma perda, o que em realidade não ocorreria, considerando a diversidade e amplitude do território nacional que impõe desafios logísticos, e a demanda por pacientes em estágio IVB dentro do prazo possível para o compartilhamento do frasco.

Cenário com estimativa do preço máximo por valor terapêutico, segundo dados apresentados pelo demandante

Segundo o demandante a adição de bevacizumabe à quimioterapia com cisplatina + paclitaxel proporciona, em 15 anos, 1,277 AVG incrementais na análise determinística, e 1,291 AVG incrementais na análise probabilística em relação à cisplatina monoterapia. Apesar da análise apresentada pelo demandante resultar em superestimação do benefício de bevacizumabe, ainda assim esse resultado foi utilizado neste cenário para estimar qual seria o preço máximo para aquisição de bevacizumabe pelo Ministério da Saúde.

Desta forma, para estimar o custo médio por benefício adicional (tempo de sobrevida em meses), dividiram-se os AVG dos dois tratamentos por 15, obtendo-se assim o benefício de em um horizonte temporal de um ano, e esse valor por 12, para obter os benefícios obtidos com um mês de tratamento. Considerando-se que o benefício mensal com cisplatina em monoterapia é obtido com um custo de R\$571,50 (valor do procedimento 03.04.02.018-4), calculou-se qual seria o custo do benefício incremental por mês com a adição de bevacizumabe. O acréscimo estimado com base no ganho médio de sobrevida seria de no máximo R\$ 662,82 ao valor de repasse do procedimento atual (Tabela 3). Neste valor não estão incluídos custos para o tratamento de eventos adversos e do acompanhamento médico das pacientes decorrente.



Tabela 3. Cenário de estimativa do valor a ser acrescido ao procedimento 03.04.02.018-14 com adição de bevacizumabe, considerando o benefício (meses de sobrevida) apresentado pelo demandante para o cuidado paliativo.

Benefício e custo	cisplatina	bevacizumabe + cisplatina + paclitacel	Incremental
AVG			
15 anos (IC95%)	1,114 (0,91 a 1,34)	2,406 (1,93 a 2,90)	1,291 (0,77 a 1,84)
1 ano	0,0074	0,1604	0,153
1 mês	0,0062	0,0134	0,0072
Custo por mês (R\$)	571,50 (procedimento 03.04.02.018-14)	1.235,18	662,82

Sabendo que benefício adicional alcançado com o cuidado paliativo (meses de sobrevida) demandaria a aplicação de 1.335,64 mg de bevacizumabe por ciclo, ou seja, 3,3 frascos (vide cálculo de dose média de bevacizumabe na seção “Impacto Orçamentário”), o valor do procedimento mensal, neste cenário, deveria ser reajustado para R\$ 1.235,18 (96,5% de acréscimo), correspondendo a um preço por frasco de 400 mg, no tratamento paliativo do câncer do colo de útero avançado, persistente ou recorrente, de R\$ 198,50 (Tabela 4).

Tabela 4. Cálculo do preço por valor terapêutico de Avastin® para o tratamento paliativo do câncer do colo de útero avançado, persistente ou recorrente por mês

Dose média de bevacizumabe mensal considerada pelo demandante	1.335,64 mg
Número de frascos	3,3 frascos de 400 mg (com compartilhamento sem perda)
Custo incremental da adição de bevacizumabe	R\$ 662,82



Preço de Avastin® por mg	R\$ 0,4962/mg (com compartilhamento sem perda)		
Preço Avastin® 400mg para câncer do colo do útero	R\$ 198,50	Preço para Avastin® 100mg para câncer do colo do útero	R\$ 49,62

6. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

6.1. Análise apresentada pelo demandante

A análise de impacto orçamentário apresentada tem por objetivo avaliar as implicações financeiras (diferenças entre os gastos atuais, chamado de “Cenário Atual”, e gastos futuros a partir de 2017, chamado de “Cenário Incorporação”) da incorporação de bevacizumabe no planejamento de gastos da União, utilizando uma abordagem de crescimento estimado de número de APAC emitidas.

A base para o cálculo do impacto orçamentário com a incorporação foi realizada por meio do número de APAC emitidas durante o período de 2009 a 2014. A projeção do número de APAC emitidas nos anos subsequentes foi baseada em uma regressão linear do histórico do crescimento anual de APAC (2009-2014). As APAC emitidas para o ano de 2015 foram projetadas uma vez que o valor total para o ano ainda encontrava-se sujeito à atualização no momento da análise.

Sugerindo que não haja desperdício das possíveis sobras das ampolas dos medicamentos, um cenário hipotético com premissa de *share* progressivo de uso do produto no SUS foi desenvolvido (Quadros 15 e 16). O “Cenário Incorporação” foi comparado ao cenário referência “Cenário Atual”, que corresponde a representação da realidade atual da doença. Por meio da diferença de um cenário hipotético com o de referência, foi possível determinar o impacto orçamentário incremental. Os cenários desenvolvidos foram:

- “Cenário Atual”: não há a incorporação do tratamento proposto, representando o cenário atual (reflete o uso atual de bevacizumabe no sistema público, com base em dados internos de vendas do demandante). Considerou-se para custo da aquisição de Avastin® o Preço Máximo de



Venda ao Governo – PMVG (sem impostos) como preço para o cenário sem incorporação federal de bevacizumabe.

Quadro 15. Share de uso de bevacizumabe para “Cenário Atual”, segundo o demandante.

Tratamento	Anos				
	2017	2018	2019	2020	2021
Quimioterapia	90%	87%	86%	85%	85%
Quimioterapia + bevacizumabe (Avastin®)	10%	13%	14%	15%	15%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

- “Cenário Incorporação”: share progressivo (projeta o uso de bevacizumabe após incorporação no SUS). Considerou-se para custo da aquisição da droga o preço sem impostos de Avastin® aplicando-se o desconto proposto para negociação centralizada com MS em caso de incorporação federal do medicamento

Quadro 16. Share de uso de bevacizumabe para “Cenário Incorporação”, segundo o demandante.

Tratamentos	Anos				
	2017	2018	2019	2020	2021
Quimioterapia	62%	45%	30%	30%	30%
Quimioterapia + bevacizumabe (Avastin®)	38%	55%	70%	70%	70%
Total	100%	100%	100%	100%	100%



O Quadro 17 mostra as informações utilizadas para custear a terapia do CCU persistente, recorrente ou metastático com bevacizumabe para avaliar os gastos existentes nos cenários mencionados. Considerou-se que não haja o desperdício das sobras das ampolas dos medicamentos. O cálculo de custo mensal de tratamento com Avastin® (bevacizumabe) foi realizado com a seguinte fórmula:

$$\text{Custo mensal} = \frac{\text{preço da ampola Avastin® 400MG}}{400} \times (1 - \text{desconto comercial}) \times \text{dose mensal}$$

Sendo, dose mensal = 15 x 62,33 x 30/21 = 1335,64 mg

Custo do frasco Avastin®: R\$ 5.013,01 (PF sem impostos)

Peso corpóreo geral da paciente: 62,33 kg

Dose/ciclo: 15 mg/kg a cada 21 dias

Quadro 17. Informações utilizadas no custeio do tratamento de câncer do colo de útero avançado, recorrente ou persistente, segundo demandante

Variáveis	Cenário Atual	Cenário Incorporação	Fontes
Posologia de Avastin®	15 mg/Kg a cada 21 dias	15 mg/Kg a cada 21 dias	Bula do produto
Desconto	18,77% (CAP)	40% (proposto)	CMED e proposta Roche
Preço de aquisição Avastin® 400 mg	R\$ 4.072,07	R\$ 3007,81	CMED (PMVG) e proposta Roche
Dose média de aplicação de bevacizumabe	1.335,64 (62,33 Kg)	1.335,64 (62,33 Kg)	Dose padrão x peso médio (IBGE)
Custo mensal da quimioterapia isolada no SUS	R\$ 571,10	R\$ 571,10	Procedimento 03.04.02.018-4



Os custos relacionados a insumos para manejo de eventos adversos, bem como os gastos com complicações em razão de progressão de doença não foram considerados nessa estimativa.

Os valores utilizados na análise, a partir do crescimento anual – desenvolvido por meio de regressão linear segundo o histórico dos últimos cinco anos de APAC emitidas. Esses valores foram utilizados para posterior custeio das estratégias a cada ano e estimativa do impacto orçamentário da inclusão de bevacizumabe na lista de medicamentos disponibilizados no SUS.

Resultados:

O Quadro 18 mostra o impacto orçamentário incremental, ou seja, diferenças entre os gastos atuais (“Cenário Atual”), e gastos futuros casos o bevacizumabe seja incorporado e caso seja aceito o preço proposto (“Cenário Incorporação”), bem como os gastos acumulados nos cinco anos de horizonte de análise.

Quadro 18. Impacto orçamentário da incorporação de bevacizumabe no preço proposto, num horizonte de cinco anos, segundo o demandante

Ano	Cenário Atual	Cenário Incorporação	Investimento adicional
2017	R\$ 23.834.327	R\$ 66.793.351	R\$ 42.959.024
2018	R\$ 29.031.887	R\$ 96.674.076	R\$ 67.642.189
2019	R\$ 32.627.336	R\$ 125.420.728	R\$ 92.793.392
2020	R\$ 35.610.961	R\$ 130.273.762	R\$ 94.662.801
2021	R\$ 36.937.561	R\$ 135.126.797	R\$ 98.189.235
Acumulado em 5 anos	R\$ 158.042.072	R\$ 554.288.714	R\$ 369.246.642



Análise de sensibilidade:

Uma análise de sensibilidade foi realizada para avaliar o impacto da variação de algumas premissas assumidas e especificadas no “Cenário Incorporação”. O Quadro 18 especifica os valores e premissas variadas em $\pm 20\%$, bem como o resultado final de impacto orçamentário no horizonte de análise de cinco anos. Por meio dessa análise de sensibilidade, pode-se observar que ao variar o peso da paciente, assim como a porcentagem de *share* de utilização de bevacizumabe com quimioterapia (procedimento 03.04.02.018-4), o valor final de impacto orçamentário acumulado em 5 anos apresentou variação de R\$ 294.817.887 a R\$ 497.675.397.

Quadro 18. Resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário, segundo demandante

Cenário	Premissa variada	Impacto orçamentário (acumulado em 5 anos) “Cenário Incorporação”
Peso 20% abaixo da média	Nesse cenário que o peso corpóreo das pacientes seria 20% menor que a média do (49,86 kg)	R\$ 316.997.314
Peso 20% acima da média	Nesse cenário que o peso corpóreo das pacientes seria 20% maior que a média (74,80 kg)	R\$ 475.495.970

Continua.



Quadro 18. Resultados da análise de sensibilidade do impacto orçamentário, segundo demandante. Continuação.

Cenário	Premissa variada	Impacto orçamentário (acumulado em 5 anos) “Cenário Incorporação”
<i>Share</i> de utilização de bevacizumabe pós-incorporação 20% abaixo	Nesse cenário o <i>share</i> de utilização de bevacizumabe + quimioterapia seria 20% menor que o <i>share</i> utilizado no modelo para todos os anos de incorporação (2017-2021)	R\$ 294.817.887
<i>Share</i> de utilização de bevacizumabe pós-incorporação 20% acima	Nesse cenário o <i>share</i> de utilização de bevacizumabe + quimioterapia seria 20% maior que o <i>share</i> utilizado no modelo para todos os anos de incorporação (2017-2021)	R\$ 497.675.397

Limitações do estudo de impacto orçamentário:

Foi detectado erro na imputação de dados para o cálculo do impacto orçamentário em arquivo de Excel complementar enviado pelo demandante. Utilizando o PMVG ICMS 0% de R\$ 4.110,67 para Avastin® 400 mg e de R\$ 1.061,67 para Avastin® 100 mg (CMED, 2016), e considerando todas as demais premissas do demandante foi verificado que no “Cenário Atual” o acumulado em 5 anos seria de R\$ 197.281.247,00, não R\$ 158.042.072,00. O ‘Cenário Incorporação’ também foi corrigido utilizando o desconto de 40% proposto pelo demandante ao PF ICMS 0% (CMED, 2016), de forma que o acumulado em 5 anos seria de R\$ 598.507.190, 00, não de R\$ 554.288.714 (Quadro 19).



Quadro 19. Impacto orçamentário corrigido da incorporação de bevacizumabe no preço proposto, num horizonte de cinco anos, segundo premissas do demandante

Ano	Cenário Atual	Cenário Incorporação	Investimento adicional
2017	R\$ 29.189.615	R\$ 66.793.428	R\$ 37.603.813
2018	R\$ 36.097.153	R\$ 96.674.192	R\$ 60.577.039
2019	R\$ 40.835.700	R\$ 125.420.882	R\$ 84.585.182
2020	R\$ 44.745.938	R\$ 130.273.923	R\$ 85.527.985
2021	R\$ 46.412.840	R\$ 179.344.764	R\$ 132.931.924
Acumulado em 5 anos	R\$ 197.281.247	R\$ 598.507.190	R\$ 401.225.943

Adicionalmente, no “Cenário Atual” considerou-se que Avastin® é vendido para o setor público, entretanto não foi especificado se o comprador é o Ministério da Saúde, nem para qual indicação o medicamento foi vendido. Dessa forma, é possível que o “Cenário Atual” tenha sido superestimado de forma a representar menor diferença com relação ao “Cenário Incorporação”.

Outro ponto limitante da análise apresentada é que foi considerado compartilhamento de dose sem perda, o que segundo o demandante reflete “uso racional do medicamento pelas instituições públicas”. Deve-se considerar que, mesmo num cenário hipotético de compartilhamento sem perda, o número de mulheres com câncer do colo de útero avançado, persistente ou recorrente é variável de região para região e de instituição para instituição, o que pode instituir um desafio logístico para a distribuição do medicamento e para o compartilhamento de dose.



6.2. Impacto orçamentário considerando a estimativa do preço máximo por valor terapêutico, segundo dados apresentados pelo demandante

Para o “Cenário Atual” foi considerado as premissas de crescimento no número de APAC conforme o demandante e não foi considerada compra pelo Ministério da Saúde do medicamento sem a incorporação. Para o “Cenário Incorporação” foi considerado o valor do procedimento 03.04.02.018-4 considerando a adição do bevacizumabe ao tratamento oferecido (R\$ 1.235,18), conforme estimado na seção 5.2 “Cenário com estimativa do preço máximo por valor terapêutico, segundo dados apresentados pelo demandante”. O investimento adicional acumulado em cinco anos seria de R\$ 33.512.718,05 (Tabela 5).

Tabela 5. Impacto orçamentário da incorporação de bevacizumabe conforme estimativa de aumento no valor de repasse do procedimento existente, num horizonte de cinco anos.

Ano	Cenário Atual	Cenário Incorporação	Investimento adicional
2017	R\$ 8.699.296,80	R\$ 12.538.227,22	R\$ 3.838.930,42
2018	R\$ 9.064.142,40	R\$ 14.853.520,38	R\$ 5.789.377,98
2019	R\$ 9.428.988,00	R\$ 17.093.872,57	R\$ 7.664.884,57
2020	R\$ 9.793.833,60	R\$ 17.755.303,48	R\$ 7.961.469,88
2021	R\$ 10.158.679,20	R\$ 18.416.734,40	R\$ 8.258.055,20
Acumulado em 5 anos	R\$ 47.144.940,00	R\$ 80.657.658,05	R\$ 33.512.718,05



7. EXPERIÊNCIAS INTERNACIONAIS

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health: recomendou o financiamento do bevacizumabe em combinação com quimioterapia para pacientes com câncer do colo do útero persistente, recorrente ou metastático (estádio IVB), para todos os subtipos histológicos, com exceção para o carcinoma de células pequenas do colo do útero, e com um bom estado geral; condicionado à custo-efetividade do medicamento e que o tratamento ocorra somente até a progressão da doença, o surgimento de toxicidade inaceitável ou a resposta completa.

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee: recomendou o bevacizumabe para o tratamento do câncer do colo do útero recorrente, persistente e metastático mediante uma relação custo-efetividade incremental considerada aceitável o que aconteceria em um contexto de população relativamente pequena e com uma alta necessidade clínica de tratamento.

SMC - Scottish Medicines Consortium: recomenda a utilização do bevacizumabe mediante uma relação custo-efetividade aceitável.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence: não foram encontradas recomendações sobre o uso do bevacizumabe no tratamento do câncer do colo do útero.

8. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente o câncer do colo de útero avançado, persistente ou recorrente é considerado uma doença incurável. O tratamento paliativo tem como objetivo estender o tempo de vida com preservação ou melhora da qualidade de vida da paciente. O único ensaio clínico disponível mostrou ganho mediano de 3,2 meses de sobrevida com a adição de bevacizumabe à quimioterapia com cisplatina e paclitaxel quando comparada com essa quimioterapia combinada sem o agente biológico (TEWARI *et al.*, 2014a).



Foi observada maior ocorrência de eventos adversos com o uso de bevacizumabe, entretanto esse resultado parece não impactar na piora da qualidade de vida (PENSON *et al.*, 2015).

A avaliação econômica apresentada pelo demandante resultou em razão de custo-efetividade incremental de R\$ 44.529,00 por ano de vida ganho. Como demonstrado anteriormente, essa é uma estimativa superestimada, uma vez que (i) foi utilizado um comparador com pior resultado (cisplatina em monoterapia); (ii) as pacientes não eram comparáveis (bevacizumabe + quimioterapia dupla, *Performance Status* - PS ≤ 1 vs. cisplatina em monoterapia, PS ≤ 2); (iii) e que foi considerado compartilhamento de dose de bevacizumabe sem perda.

Atualmente o Sistema Único de Saúde fornece tratamento para mulheres com câncer do colo do útero avançado por meio do procedimento “quimioterapia paliativa do carcinoma epidermóide ou adenocarcinoma do colo ou do corpo do útero - doença loco-regionalmente avançada, metastática ou recidivada” (03.04.02.018-4), com valor de repasse de R\$ 571,50. Como demonstrado anteriormente esse valor é suficiente para a aquisição de medicamentos utilizados para os esquemas de tratamento recomendados como primeira-linha, cisplatina + paclitaxel ou carboplatina + paclitaxel (NCCN, 2016; CHANG *et al.*, 2016). A Figura 13 demonstra de maneira esquemática os resultados dos estudos que embasaram as recomendações atuais.

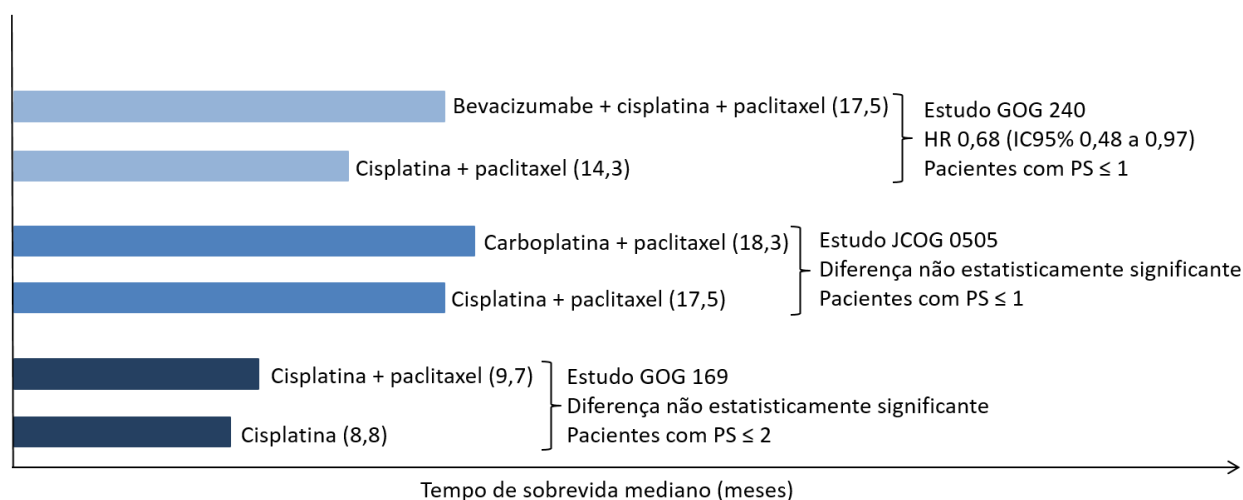


Figura 13. Ilustração esquemática dos resultados do ensaios clínicos randomizados que avaliaram os medicamentos disponíveis pelo SUS, cisplatina, carboplatina e paclitaxel, e o medicamento em análise bevacizumabe. PS: *Performance Status*, 0 melhor estado, 5 morte. Fontes: GOG 169, MOORE *et al.*, 2004; JCOG 0505 KITAGAWA *et al.*, 2015; GOG 240 TEWARI *et al.*, 2014a



Utilizando os dados de benefício em anos de vida ganhos informados pelo demandante, foi elaborado um cenário para estimar o preço máximo por valor terapêutico. No caso de decisão favorável a incorporação, estimou-se que o benefício incremental proporcionado pelo bevacizumabe deveria resultar em um acréscimo máximo de R\$ 662,82 reais ao valor do procedimento existente. Este valor contrasta com o valor de R\$ 10.614,89 por ciclo proposto pelo demandante (dose média 1.335,64 mg, R\$ 3.007,81 para o frasco de 400 mg). Recomenda-se a inclusão de campo para informação sobre medicamento utilizado nos procedimentos para tratamento oncológico do SIA/SUS para possibilitar a realização de estudos sobre o desempenho das tecnologias fornecidas.

9. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Em reunião da CONITEC realizada no dia 06 de outubro de 2016 o plenário apreciou o bevacizumabe no tratamento do câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático. Considerando a fragilidade das evidências científicas a matéria será disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável a incorporação do bevacizumabe no tratamento do câncer de colo de útero persistente, recorrente ou metastático. O tema será encaminhado para Consulta pública.



10.REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta de bulas de medicamentos. Bula do medicamento Avastin®. Disponível:<http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=21231622016&pIdAnexo=3769280>. Acesso: Setembro/2016.

CADRON, I *et al.* Report of an early stopped randomized trial comparing cisplatin vs. cisplatin/ifosfamide/ 5-fluorouracil in recurrent cervical cancer. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. v.59, p. 126-9, 2005.

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Avastin for cervical cancer –Details. Bevacizumab (Avastin) cervical câncer – pERC final recommendation. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf>; Acesso em: setembro, 2016.

CÂMARA DE REGULAÇÃO DO MERCADO DE MEDICAMENTOS (CMED). Lista de preços de medicamentos. Preços de Medicamentos Para Compras Públicas. 20/09/2016. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

CENTRO DE ESTUDOS, POLÍTICAS E INFORMAÇÕES SOBRE DETERMINANTES SOCIAIS DA SAÚDE (CEPI DSS)/ ENSP – FIOCRUZ. Determinantes Sociais da Saúde. Disponível em: <<http://dssbr.org/site/2015/08/pns-2013-em-dois-anos-mais-da-metade-dos-nascimentos-ocorreram-por-cesariana/>>. Acesso: Setembro/2016.

CELLA, D. F *et al.* The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: Development and Validation of the General Measure. *Journal of Clinical Oncology*. v. 11, n. 3, p. 570-579, 1993.

CHUANG *et al.* Management and Care of Women with Invasive Cervical Cancer: American Society of Clinical Oncology Resource-Stratified Clinical Practiced Guideline. *Journal of Global Oncology*. v. 12, n. 7, p.1-30, 2016.

COMISSÃO NACIONAL DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS NO SUS. Vacina contra HPV na prevenção de câncer de colo do útero. Relatório de recomendação da comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS – CONITEC – 82 Julho de 2013. Disponível em <<http://conitec.gov.br/images/Incorporados/VacinaHPV-final.pdf>>.

CORONEL, J *et al.* A double-blind, placebo-controlled, randomized phase III trial of chemotherapy plus epigenetic therapy with hydralazine valproate for advanced cervical cancer. Preliminary results. *Med.Oncol*. v. 28, p. S540-S546, 2011.

DAUT, R. L *et al.* Development of the Wisconsin Brief Pain Questionnaire to assess pain in cancer and other diseases. The Brief Pain Inventory (BPI). *Journal of Physiotherapy*. v. 17, p.197-210, 1983.



HUANG, H. Q *et al.* Validation and reduction of FACT/GOG-Ntx subscale for platinum/paclitaxel-induced neurologic symptoms: a gynecologic oncology group study. *International Journal Gynecology Cancer*, v. 17, p.387-393, 2007.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC). WHO/ICO information Centre on HPV and Cervical Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Cancers in World. Summary Report 2010*. Disponível em: <www.who.int/hpvcentre>. Acesso: Setembro/ 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). *Conduas do INCA/MS. Câncer do Colo do Útero*. 2000. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_46/v04/pdf/normas.pdf

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Estimativa 2016 – Incidência de Câncer no Brasil*. Disponível. 2016a: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/tabelaestados.asp>. Acesso: Setembro/ 2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Plano de ação para redução da incidência e mortalidade por câncer do colo do útero – Rio de Janeiro: INCA. p.42. 2010*. Disponível:<http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/sumario_colo_uterio_versao_2011.pdf>. Acesso: Setembro/2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Colo de Útero*. 2016b. Disponível: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao. Acesso: Setembro/2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo de Útero*. 2016c. Disponível: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa_nacional_controle_cancer_colo_uterio/deteccao_precoce>. Acesso: Setembro/2016.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Colo de Útero. Patologia*. 2016d. Disponível em: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/patologia

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. *Tratamento do Câncer de Colo de Útero*. 2016e. Disponível:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/tratamento1>. Acesso: Setembro/2016.

KITAGAWA, R *et al.* A randomized, phase III trial of paclitaxel plus carboplatin (TC) versus paclitaxel plus cisplatin (TP) in stage IVb, persistent or recurrent cervical cancer: Japan Clinical Oncology Group study (JCOG0505). *Journal of Clinical Oncology*. v.30, n.15, 2012.

LIMAREVA, S, V *et al.* Platinum-based combinations as first-line chemotherapy in advanced, persistent, or recurrent cervical cancer. *Journal of Clinical Oncology*. v.30, n.15, 2012.

LONG, H. J *et al.* Gynecologic Oncology Group Study. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal Clinical Oncology*. v. 20, n. 23, p. 4626-33, 2005.



LONG, H. J *et al.* Clinical results and quality of life analysis for the MVAC combination (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin) in carcinoma of the uterine cervix: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecology Oncology*. v. 100, p. 537-43, 2006..

MEDLINE PLUS. Cervical cancer. 2016. Disponível em: <https://medlineplus.gov/ency/article/000893.htm>. Acesso: Setembro/2016.

MONK, B. J *et al.* Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Journal Clinical Oncology*. v. 27, n. 28, p. 4649-55, 2009.

MOORE, D. H *et al.* Phase III study of cisplatin with or without paclitaxel in stage IVB, recurrent, or persistent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *Journal Clinical Oncology*. v. 22, n. 15, p. 3113-9, 2004.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). Cervical Cancer. 2016. Disponível em: <https://www.tri-kobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/cervical.pdf>. Acesso: Setembro/2016.

OKEN, M *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal Clinical Oncology*. 1982;5:649-655.

PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Positive recommendations – BEVACIZUMAB advanced cervical cancer. March 2016. Disponível em: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbacoutcomes/recommendations-pbac-march-2016>. Acesso em: setembro, 2016.

PENSON, R. T *et al.* Bevacizumab for advanced cervical cancer: patient-reported outcomes of a randomized, phase 3 trial (NRG Oncology-Gynecologic Group protocol 240). *The Lancet*. v.16, p.301-311, 2015.

RECIST. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors. *Journal of the National Cancer Institute*. v. 92, n. 3, p. 205-214, 2000. Disponível em: https://www.iconplc.com/icon-files/docs/IMI%20Brochures/IMI_RECIST_1_0_Final1.pdf. Acesso: Setembro/2016.

PRESCRIRE. Bevacizumab: more fatal adverse effects. *Rev Prescrire* v. 32, n. 345, p. 520-521, 2015

SCATCHARD *et al.* Chemotherapy for metastatic and recurrent cervical cancer. *The Cochrane Collaboration - Wiley*. p.63. 2012.

SMC - Scottish Medicines Consortium. SMC Advice – Bevacizumab. Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1135_16_bevacizumab_Avastin/bevacizumab_Avastin. Acesso em: setembro, 2016.

SYMONDS *et al.* CIRCCA: a randomised double blind phase II trial of Carboplatin-Paclitaxel plus Cediranib versus Carboplatin-Paclitaxel plus placebo in metastatic/recurrent cervical cancer. (CRUK grant ref: C1256/A11416). *Annals of Oncology*. v. 25. 2014.



TEWARI, K. S *et al.* Prospective Validation of pooled prognostic Factors in Women with advanced cervical cancer treatment with Chemotherapy with/without bevacizumab:NRG Oncology/GOG Study. *Clinical Cancer Research*.v.24, n.21, p.5480-5487, 2015.

TEWARI, K. S *et al.* Improved Survival with bevacizumab in advanced cervical câncer. *The New England Journal of Medicine*. v.8, n.380, p.734-743, 2014a.

TEWARI, K. S *et al.*, Final overall survival analysis of the phase III randomized trial of chemotherapy with and without bevacizumab for advanced cervical cancer: A NRG Oncology - Gynecologic Oncology Group Study. *Annals of Oncology*. v. 25. 2014b.

THIEL *et al.* AGO-CERVIX1: a prospective, randomized phase III study to compare the effects of paclitaxel and topotecan to those of cisplatin and topotecan for treatment of patients with recurrent or persistent cervical cancer study to compare the effects of paclitaxel and topotecan to those of cisplatin and topotecan for treatment of patients with recurrent or persistent cervical cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. v. 282. 2010

TRACEY, T. S *et al.* RTOG 0417: Efficacy of Bevacizumab in Combination with Definitive Radiation Therapy and Cisplatin Chemotherapy in Untreated Patients with Locally advanced cervical carcinoma. *International Journal of Radiation Oncology Biology physics*. v, 88, n. 1, p. 102-105, 2014.

VERMORKEN *et al.* Randomized phase III trial of bleomycin, vindesine, mitomycin-C, and cisplatin (BEMP) versus cisplatin (P) in disseminated squamous-cell carcinoma of the uterine cervix: an EORTC Gynecological Cancer Cooperative Group study. *Annals Oncology*, v.12, p. 967-74, 2001.

ZIGHELBOIM, I *et al.* Multicenter phase II trial of topotecan, cisplatin and bevacizumab for recurrent or persistent cervical cancer. *Gynecologic Oncology*. v.130, p.64-68, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice – 2nd ed.* p. 284. 2014.
Disponível:<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/144785/1/9789241548953_eng.pdf>.
Acesso:Setembro/2016.



11. ANEXOS

11.1. ANEXO I - Estudos incluídos na meta-análise em rede (exceto GOG 240)

- GOG 179 (Long et al., 2005; 2006)

Patrocinador: National Cancer Institute

Comparação: cisplatina 50 mg/m² (a cada 3 semanas) vs. cisplatina 50 mg/m² no dia 1 + topotecano 0,75 mg/m² dias 1 a 3 (a cada 3 semanas vs. metotrexato (30 mg/m² nos dias 1, 15 e 22) + vinblastina (3 mg/m² nos dias 2, 15 e 22) + doxorrubicina (30 mg/m² no dia 2) + cisplatina (70 mg/m² no dia 2) (a cada 4 semanas).

Desfecho primário: Sobrevida global e sobrevida livre de progressão

Desenho: Ensaio clínico fase III randomizado aberto

População: Mulheres com carcinoma cervical avançado (estadio IVB), recorrente ou persistente, não elegíveis para tratamento curativo com GOG *performance status* de 0 a 2, que estivessem recuperadas de cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia e sem infecção clinicamente importante.

Tempo de acompanhamento: 36 meses

Análise de desfecho: ITT

Resultados:

O grupo metotrexato + vinblastina + doxorrubicina + cisplatina foi fechado após atingir número de mortes limite ficando com n= 63. O estudo de Long et al., 2006 descreve o resultado desse grupo e dos demais grupos até essa decisão (cisplantina, n= 60 e cisplatina + topotecano, n=63).

Esses dois grupos continuaram abertos para arrolação de pacientes chegando a 146 e 147 participantes, respectivamente. o resultado desses grupos foi descrito por Long et al., 2005.

Grupo	n	Sobrevida mediana (meses)	Response Rate (IC95%)	Valor-p (unicaudal)
Long et al., 2005				
cisplatina	146	6,5		
cisplatina + topotecano	147	9,4	0,76 (0,59 a 0,98)	0,017
Long et al., 2006				



cisplatina	60	7,3		
cisplatina + topotecano	63	9,2	0,78 (0,54 a 1,13)	NS
metotrexato + vinblastina + doxorubicina + cisplatina	63	9,4	0,70 (0,48 a 1,01)	NS
		Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	Response Rate (IC95%)	Valor-p (unicaudal)
Long et al., 2005				
cisplatina	146	2,9		
cisplatina + topotecano	147	4,6	0.76 (0,597 a 0,969)	0,014
Long et al., 2006				
cisplatina	60	2,9		
cisplatina + topotecano	63	4,4		
metotrexato + vinblastina + doxorubicina + cisplatina	63	4,4		

NS: Não significante

Risco de viés:

Randomização	Randomização feita por um único centro. Baixo risco.
Alocação	Método não descrito. Risco incerto.
Mascaramento dos participantes	Não cego. Alto risco.
Atrito	Perda de participantes <10%. Risco baixo.
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram reportados. Baixo risco.



Outros	Autores apresentavam relações com indústrias farmacêuticas. Alto risco
---------------	--

- **GOG 204 (Monk et al., 2009)**

Patrocinador: National Cancer Institute

Comparação: Paclitaxel 135 mg/m² + cisplatina 50 mg/m² (a cada 3 semanas) vs. vinorelbine 30 mg/m² dias 1 e 8 + cisplatina 50 mg/m² dia (a cada 3 semanas) vs. gemcitabina 1,000 mg/m² dias 1 e 8 + cisplatina 50 mg/m² dia 1 (a cada 3 semanas) vs. topotecan 0.75 mg/m² dias 1, 2, e 3 + cisplatina 50 mg/m² dia 1 (a cada 3 semanas)

Desfecho primário: Sobrevida global e sobrevida livre de progressão

Desenho: Ensaio clínico fase III randomizado aberto

População: Mulheres com câncer cervical avançado (estádio IVB), recorrente, ou persistente, com GOG *performance status* de 0 ou 1, que tenham se recuperado de efeitos de cirurgia, ou radioterapia recentes e sem sinais de infecção.

Tempo de acompanhamento: 36 meses

Análise de desfecho: ITT

Resultados:

Grupo	n	Sobrevida mediana (meses)	Hazard ratio (IC95%)	Valor-p (log-rank, unicaudal)
Paclitaxel + cisplatina	103	12,87		
Vinorelbine + cisplatina	108	9,99	1,15 (0,79 a 1,67)	0,71
Gemcitabina + cisplatina	112	10,28	1,32 (0,91 a 1,92)	0,90
Topotecano + cisplatina	111	10,25	1,26 (0,86 a 1,82)	0,89
		Sobrevida mediana (meses)	Hazard ratio (IC95%)	Valor-p (log-rank, bicaudal)
Paclitaxel + cisplatina		5,82		
Vinorelbine + cisplatina		3,98	1,36 (0,97 a 1,90)	0,06
Gemcitabina + cisplatina		4,70	1,39 (0,99 a 1,96)	0,04



Topotecano + cisplatina		4,57	1,27 (0,90 a 1,78)	0,19
Risco de viés:				
Randomização	Método não descrito. Risco incerto.			
Alocação	Método não descrito. Risco incerto.			
Mascaramento dos participantes	Estudo aberto. Alto risco.			
Atrito	Perda de participantes <20%. Baixo risco			
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram reportados. Baixo risco			
Outros	Alguns autores declararam ter relações com indústrias farmacêuticas. Alto risco.			

- JCOG 0505 (Kitagawa et al, 2015)

Patrocinador: National Cancer Center Research and Development Funds, Grants-in-Aid for Clinical Cancer Research, e Ministério da Saúde, Trabalho de Bem-estar Social do Japão				
Comparação: Paclitaxel 135mg/m ² dia 1 + cisplatina 50mg/m ² dia 2 (a cada 3 semanas) vs. paclitaxel 175 mg/m ² dia 1 + carboplatina dose segundo formula de Calvet dia 1 (a cada 3 semanas)				
Desfecho primário: Sobrevida global e sobrevida livre de progressão				
Desenho: Ensaio clínico fase III randomizado multicêntrico aberto				
População: Mulheres com câncer cervical avançado (IVB), ou com a primeira ou segunda recorrências do câncer, não tratável por cirurgia ou radioterapia curativas, com GOG <i>performance status</i> ≤ 2				
Tempo de acompanhamento: 36 meses				
Análise de desfecho: ITT				
Resultados:				
Grupo	n	Sobrevida mediana (meses (IC95%))	Hazard ratio (IC90%)	Valor-p (não-inferioridade,unicaudal)



Paclitaxel + cisplatina	123	18,3 (16,1 a 22,9)		
Paclitaxel + carboplatina	121	17,5 (14,2 a 20,3)	0,994 (0,789 a 1,253)	0,032
		Sobrevida livre de progressão mediana (meses (IC95%))	Hazard ratio (IC95%)	Valor-p (não-inferioridade, unicaudal)
Paclitaxel + cisplatina		6,9 (5,7 a 7,9)		
Paclitaxel + carboplatina		6,2 (5,5 s 7,2)	1,041 (0,803 a 1,351)	0,053

Risco de viés:

Randomização	Randomização feita por um único centro. Baixo risco.
Alocação	Método não descrito. Risco incerto.
Mascaramento dos participantes	Estudo aberto. Alto risco.
Atrito	Perda de participantes <20%. Baixo risco.
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram descritos. Baixo risco.
Outros	Um autor relatou relacionamento com Chugai Pharmaceutical. Alto risco.

- **Limareva et al., 2012**

Patrocinador: Não relata (resumo de congresso)

Comparação: Paclitaxel 175 mg/m² + cisplatina 75 mg/m² ou carboplatina AUC 6 dia 1 (a cada 21 dias) vs. irinotecano 65 µg/m² + cisplatina 40 mg/m² dia 1 e 8 (a cada 21 dias)

Desfecho primário: Tempo até a progressão

Desenho: Ensaio clínico

População: Mulheres com carcinoma cervical avançado, recorrente ou persistente com *performance status* de 0



ou 1

Tempo de acompanhamento:

Análise de desfecho: Não relata

Resultados:

Grupo	n	Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	valor p
Paclitaxel + cisplatina/carboplatina	27	7	0,65
Irinotecano + cisplatina	38	6	

Risco de viés:

Randomização	Não randomizado. Alto risco
Alocação	Não randomizado. Alto risco.
Mascaramento dos participantes	Estudo aberto. Alto risco.
Atrito	Perda de participantes <20%. Baixo risco.
Publicação seletiva de desfecho	Método não relatado. Risco incerto.
Outros	Não relata conflito de interesses (resumo de congresso). Risco incerto.

- **AGO-CERVIX1 (Thiel et al., 2010)**

Patrocinador: Institut fuer Frauengesundheit (Colaboradores: GlaxoSmithKline e Schantl Pharma Service, Germany)

Comparação: paclitaxel 70 mg/m² + topotecano 1,75 mg/m² dias 1, 8 e 15 (a cada 28 dias) vs. cisplatina 50 mg/m² dia 1 + topotecano 0,75 mg/m² dias 1-3 (a cada 21 dias)

Desfecho primário: Resposta segundo RECIST

Desenho: Ensaio clínico fase III randomizado multicêntrico aberto



População: Mulheres com câncer cervical avançado (IVB), recorrente ou persistente, não tratável por cirurgia ou radioterapia curativas, com histórico de quimiorradioterapia com cisplatina, que tenham se recuperado de efeitos de cirurgia, ou radioterapia recentes e sem sinais de infecção, com *EGOG performance status* ≤ 2

Tempo de acompanhamento: Não relata

Análise de desfecho: Não relata

Resultados: O arquivo disponibilizado pelo demandante (resumo de congresso) não apresenta resultados do estudo. Não foi encontrado resultado após busca complementar.

- Coronel et al., 2011

Patrocinador: CONACyT grant AVANCE C01-294, e pela Psicofarma, S.A. de C.V., Mexico

Comparação: cisplatina 50 mg/m² dia 1 + topotecano 0,75 mg/m² + placebo dia 1 (a cada 3 semanas) vs. cisplatina 50 mg/m² dia 1 + topotecano 0,75 mg/m² dias 1-3 + hidralazina 182 mg ou 83 mg, para metabolizadores rápidos e lentos, respectivamente, dia 1 + valproato de magnésio 40 mg/kg t.i.d. (a cada 3 semanas)

Desfecho primário: Sobrevida livre de progressão (desfecho secundário: sobrevida global)

Desenho: Ensaio clínico fase III randomizado, duplo-cego

População: Mulheres com carcinoma cervical avançado (estadio IVB), recorrente ou persistente, não candidatas a tratamento curativo com cirurgia e/ou radioterapia, sem histórico de tratamento sistêmico (quimioterapia como radiosensibilização para campo de pelve ou para-aóptico), com *ECOG status de 0 a 2*, e sem sinal de infecção clinicamente significativa.

Tempo de acompanhamento: Seis ciclos

Análise de desfecho: ITT

Resultados:

Grupo	n	Sobrevida mediana (meses (IC95%))	valor p
cisplatina + topotecano + placebo	19	12	
cisplatina + topotecano + hidralazina + valproato de magnésio	17	19	NS
		Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	valor p
cisplatina + topotecano + placebo		6	



cisplatina + topotecano + hidralazina + valproato de magnésio		10	0.0384
---	--	----	--------

Risco de viés:

Randomização	Método não descrito. Risco incerto.
Alocação	Método não descrito. Risco incerto.
Mascaramento dos participantes	Estudo cego. Baixo risco.
Atrito	Perda de participantes >20%. Baixo risco
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram descritos. Baixo risco.
Outros	Autores declaram não possuírem conflitos de interesse. Baixo risco.

- CIRCCA (Symonds et al., 2014)

Patrocinador: NHS Greater Glasgow & Clyde e University of Glasgow (com apoio de CRUK, ECMC funding, AstraZeneca e NCRN)

Comparação: carboplatina AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² (a cada 3 semanas) + cediranibe 20 mg/dia vs. carboplatina AUC 5 + paclitaxel 175 mg/m² (a cada 3 semanas) + placebo

Desfecho primário: Sobrevida livre de progressão (desfecho secundário: sobrevida global)

Desenho: Ensaio clínico fase II, randomizado, duplo-cego

População: Mulheres com câncer cervical avançado/recorrente

Análise de desfecho: Não relata (resumo de congresso)

Resultados:

Grupo	n	Sobrevida mediana (semanas (IC80%))	Hazard ratio (IC80%)	Valor-p
carboplatina + paclitaxel + placebo	35	63 (55 a 80)		
carboplatina + paclitaxel + cediranibe	34	59 (50 a 75)	0,93 (0,64 a 1,36)	0,401



		Sobrevida livre de progressão (semanas (IC80%))	Hazard ratio (IC80%)	Valor-p
carboplatina + paclitaxel + placebo		30 (29 a 31)		
carboplatina + paclitaxel + cediranibe		35 (32 a 38)	0,61 (0,41 a 0,89)	0,046

Risco de viés:

Randomização	Método não descrito. Risco incerto.
Alocação	Método não descrito. Risco incerto.
Mascaramento dos participantes	Estudo descrito como duplo-cego. Baixo risco.
Atrito	Não relata perda de participantes. Risco incerto.
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram relatados. Baixo risco.
Outros	Autores possuem conflito de interesses. Alto risco.

- Cadron et al., 2005

Patrocinador: Não relata
Comparação: cisplatina 37.5 mg/m ² dias 1-2 (a cada 4 semanas) vs. cisplatina 37.5 mg/m ² dias 1-2 + ifosfamida 2 g/m ² dias 1-2 + mesna 0.5 g/m ² x 3 dias 1-2 + 5-fluoruracila 500 mg/m ² dias 1-2 + ácido folínico 30 mg/m ² dias 1-2 (a cada 4 semanas)
Desfecho primário: Resposta segundo critério WHO
Desenho: Ensaio clínico randomizado
População: Mulheres com câncer cervical com metástase à distância (estádio IVA ou IVB) após cirurgia ou recorrência após radioterapia, sem histórico de quimioterapia, com WHO <i>performance status</i> ≤2 e esperança de vida > 3 meses.
Tempo de acompanhamento: 84 meses (estimado)
Análise de desfecho: ITT

**Resultados:**

Grupo	n	Sobrevida mediana (meses (amplitude))	valor p
cisplatina	11	13 (2–84)	
cisplatina + isofosfamida + mesna + 5-fluoruracila + ácido folínico	10	12,3 (2–19)	NR

Risco de viés:

Randomização	Método não descrito. Risco incerto.
Alocação	Método não descrito. Risco incerto.
Mascaramento dos participantes	Estudo não cego. Alto risco.
Atrito	Perda de participantes <20%. Baixo risco.
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram relatados. Baixo risco.
Outros	Não há seção de conflitos de interesse. Risco incerto.

- EORTC 55863 (Vermorken et al., 2001)

Patrocinador: Não relata

Comparação: cisplatina 50 mg/m² dia 1 vs. vindesina 3 mg/m² dias 1 e 8 + cisplatina 50 mg/m² dia 1 + bleomicina 15 mg/dia dias 2-4 + mitomicina C 8 mg/m² dias 2-4 (em ciclos alternados) (a cada 3 semanas nos primeiros 4 ciclos, e após a cada 4 semanas)

Desfecho primário: Taxa de resposta

Desenho: Ensaio clínico randomizado aberto

População: Mulheres com câncer cervical avançado (estadio IVB) ou recorrente não elegíveis para tratamento curativo com cirurgia e/ou radioterapia com WHO *performance status* ≤2

Tempo de acompanhamento: 36 meses

**Análise de desfecho: ITT****Resultados:**

Grupo	n	Sobrevida mediana (meses (IC95%))	valor p
cisplatina	116	9,3 (8,1 a 11,2)	
vindesina + cisplatina + bleomicina + mitomicina C	119	10,1 (8,3 a 12,5)	NR
		Sobrevida livre de progressão mediana (meses (IC95%))	valor p
cisplatina		4,5 (4,0 a 5,0)	
vindesina + cisplatina + bleomicina + mitomicina C		5,3 (4,0 a 7,0)	NR

Risco de viés:

Randomização	Método não relatado. Risco incerto.
Alocação	Método não relatado. Risco incerto.
Mascaramento dos participantes	Estudo não foi cego. Alto risco.
Atrito	Mais de 20% dos pacientes mudaram de grupo (passaram de cisplatina para a quimioterapia combinada). Alto risco.
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram relatados. Baixo risco.
Outros	Não há seção de conflitos de interesse. Risco incerto.

- **GOG 169 (Moore et al., 2004)**

Patrocinador: National Cancer Institute

Comparação: cisplatina 50 mg/m² (a cada 3 semanas) vs. cisplatina 50 mg/m² + paclitaxel 135 mg/m² (a cada 3 semanas). Seis ciclos.



Desfecho primário: Sobrevida global

Desenho: Ensaio clínico fase III randomizado

População: Mulheres com câncer cervical avançado (estadio IVB), recorrente ou persistente, não elegíveis a tratamento curativo por cirurgia ou radioterapia, recuperadas de cirurgia, radioterapia ou quimiorradioterapia, e GOG *performance status* de 0 a 2. Pacientes deveriam ser virgens para quimioterapia.

Tempo de acompanhamento: 24 meses

Análise de desfecho: ITT

Resultados:

Grupo	n	Sobrevida mediana (meses)	Valor p
cisplatina	134	8.8	
cisplatina + paclitaxel	130	9.7	NS
		Sobrevida livre de progressão mediana (meses)	
cisplatina		2.8	
cisplatina + paclitaxel		4,8	<0,01

Risco de viés:

Randomização	Método não descrito. Risco incerto.
Alocação	Método não descrito. Risco incerto.
Mascaramento dos participantes	Estudo não foi cego. Alto risco.
Atrito	Perda de participantes <20%. Baixo risco.
Publicação seletiva de desfecho	Todos os desfechos foram relatados. Baixo risco.
Outros	Autor atuou como consultor de indústria farmacêutica (não relacionada aos medicamentos testados). Alto risco.



11.2. ANEXO 2. Critérios de inclusão de GOG 169 e GOG 240, utilizados para a análise farmacoeconômica

Item	GOG 169	GOG 240
Estádio	IVB, recorrente ou persistente, não elegível para tratamento curativo com cirurgia ou radioterapia	IVB, recorrente ou persistente, não elegível para tratamento curativo com cirurgia e/ou radioterapia
Estado geral	Recuperadas de efeitos de cirurgia, radioterapia ou quimioterradioterapia. Pelo menos 6 e 3 semanas entre o início do estudo e a última administração de quimiorradioterapia e radioterapia, respectivamente.	Recuperadas de efeitos de cirurgia, radioterapia ou quimioterradioterapia. Pelo menos 6 e 3 semanas entre o início do estudo e a última administração de quimiorradioterapia e radioterapia, respectivamente. Pelo menos 6 meses de procedimento cirúrgico. Não apresentar infecção que requeira uso de antibiótico.
GOG PS	0 a 2	0 a 1
Tipo histológico	Carcinoma espinocelular	Carcinoma espinocelular, carcinoma adenoescamoso ou adenocarcinoma
Tumor	Mensurável em duas dimensões por exame físico ou de imagem	Mensurável em duas dimensões por exame físico ou de imagem
Medula óssea	Função adequada	
Contagem absoluta de neutrófilos	>1.500/mL	>1.500/mL
Função renal		
creatinina sérica	≤2,0 mg/mL	≤ limite superior do normal ou clearance de creatinina ≥60 mL/min
relação proteína/creatinina urinária	NI	<0,1
Função hepática		
bilirrubina	≤1,5x o limite institucional	≤1,5x o limite institucional
AST	≤3x o limite institucional	≤2,5x o limite institucional
Fosfatase alcalina	≤3x o limite institucional	≤2,5x o limite institucional
Parâmetros de coagulação		
Plaquetas	≥100.000/mL	≥100.000/mL
Tempo de protrombina	NI	razão normalizada internacional



		(RNI) $\leq 1,5$ (para pacientes em uso de varfarina para controle de trombose venosa o limite era de RNI entre 2 e 3)
tempo de tromboplastina parcial	$< 1,2x$ o limite superior do normal	$< 1,2x$ o limite superior do normal
Critérios de Exclusão	Tipo histológico escamoso ou tumor não mensurável. Hidronefrose bilateral não tratável por stent ureteral ou drenagem percutânea. Tratamento anterior com quimioterapia. Metástase cranioespinal.	Hidronefrose bilateral não tratável por stent ureteral ou drenagem percutânea. Tratamento anterior com quimioterapia. Quimiorradioterapia com topotecano e/ou paclitaxel. Metástase cranioespinal. Pacientes com ferida sem cicatrização, úlcera ou fratura óssea. Pacientes com doença cardiovascular importante (hipertensão não controlada, definida por pressão sistólica > 150 mm Hg e pressão diastólica > 90 mm Hg; infarto do miocárdio ou angina instável há menos de 6 meses do estudo; insuficiência cardíaca congestiva grau $\geq II$; arritmia que necessite de medicamento; doença vascular periférica CTCAR grau $\geq II$; histórico de AVE dentro de 6 meses. Pacientes com sinais ou sintomas de obstrução intestinal e com necessidade de hidratação e/ou nutrição parenteral.

AVE: acidente vascular encefálico; CTCAR: Common Terminology Criteria for Adverse Events; NI: Não informa

Fonte: MOORE *et al.*, 2004; TEWARI *et al.*, 2014a