

## RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Bevacizumab

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5252382	Avastin	1 Frasco para injetáveis com 4 ml de concentrado para solução para perfusão a 25 mg/ml	Roche Registration, Ltd.
5252481		1 Frasco para injetáveis com 16 ml de concentrado para solução para perfusão a 25 mg/ml	

**Data de indeferimento da autorização de utilização:** 20/04/2018

**Estatuto quanto à dispensa** – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

**Medicamento órfão:** Sim  Não

**Classificação Farmacoterapêutica:** 16.3 Imunomoduladores

**Código ATC:** L01XC07 bevacizumab

**Indicações Terapêuticas constantes do RCM:**

Bevacizumab, em associação com quimioterapia contendo fluoropirimidinas, está indicado no tratamento de doentes adultos com carcinoma metastizado do cólon ou do reto.

Bevacizumab, em associação com paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro da mama metastizado. Para informação adicional acerca da determinação do recetor-2 do fator de crescimento epidérmico humano (HER2) por favor consulte a secção 5.1 do RCM.

Bevacizumab, em associação com capecitabina, está indicado na primeira linha do tratamento de doentes adultos com cancro da mama metastizado, nos quais o tratamento com outras opções de quimioterapia, incluindo taxanos ou antraciclina, não é considerado apropriado. Doentes tratados com taxanos e regimes contendo antraciclina em contexto adjuvante nos últimos 12 meses devem ser excluídos do tratamento com Avastin em associação com capecitabina. Para informação adicional acerca da determinação do HER2 por favor consulte a secção 5.1 do RCM.

Bevacizumab, em associação com quimioterapia contendo compostos de platina, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas, irrissecável, avançado, metastizado ou recidivado, excluindo histologia com predomínio pavimentocelular.

Bevacizumab, em associação com erlotinib, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso, avançado irrissecável, metastizado ou recidivado, com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).

Bevacizumab, em associação com interferão alfa-2a, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro de células renais avançado e/ou metastizado.

---

Bevacizumab, em associação com carboplatina e paclitaxel, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, avançados (estádios International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) III B, III C e IV).

Bevacizumab, em associação com carboplatina e gemcitabina ou em associação com carboplatina e paclitaxel, está indicado no tratamento de doentes adultos com uma primeira recorrência de cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, sensíveis a platina, que não receberam terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF.

Bevacizumab em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorubicina lipossómica peguilada está indicado no tratamento de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrentes, resistentes a platina, que receberam previamente não mais do que dois regimes de quimioterapia e que não receberam terapêutica prévia com bevacizumab ou outros inibidores do VEGF ou agentes dirigidos ao recetor do VEGF (ver secção 5.1).

Bevacizumab em associação com paclitaxel e cisplatina ou, em alternativa, paclitaxel e topotecano em doentes que não podem receber terapêutica com platina, está indicado para o tratamento de doentes adultas com carcinoma do colo do útero com doença persistente, recorrente ou metastizada (ver secção 5.1).

**Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação:**

Bevacizumab, em associação com erlotinib, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso, avançado irresssecável, metastizado ou recidivado, com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).

**Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida:**

Bevacizumab, em associação com erlotinib, está indicado no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso, avançado irresssecável, metastizado ou recidivado, com mutações ativadoras do Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico (EGFR).

---

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

## 1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu, mediante os dados analisados, que não existe demonstração de valor terapêutico acrescentado do bevacizumab em associação ao erlotinib, em comparação com erlotinib isoladamente, no tratamento de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso, avançado irresssecável, metastizado ou recidivado, com mutações ativadoras do EGFR.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de Junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

## 2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<b>Propriedades farmacológicas</b>	<p>O bevacizumab liga-se ao Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF), o principal fator envolvido na vasculogénese e na angiogénese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus recetores, Flt-1 (VEGFR-1) e KDR (VEGFR-2), na superfície das células endoteliais. A neutralização da atividade biológica do VEGF regride a vascularização tumoral, normaliza a vasculatura remanescente do tumor e inibe a formação de novos vasos, inibindo assim o crescimento tumoral.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="#">Infomed</a>.</p>
<b>Comparador selecionado</b>	erlotinib isoladamente
<b>Valor terapêutico acrescentado</b>	<p>O medicamento Avastin (bevacizumab) não demonstrou valor terapêutico acrescentado face à alternativa comparadora (erlotinib isoladamente), na indicação terapêutica para a qual esta avaliação é válida.</p> <p>Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ Num estudo de fase II, aleatorizado, aberto, multicêntrico, controlado, que incluiu doentes com CPCNP não escamoso, estágio IIIB/IV ou recorrente, com mutações ativadoras de EGFR, ECOG PS 0 ou 1, e que não tinham recebido previamente quimioterapia sistémica para doença avançada, o bevacizumab apresentou superioridade na sobrevivência livre de progressão (PFS).</li><li>○ Por outcome, o bevacizumab mais erlotinib não mostrou diferenças estatisticamente significativas em comparação com erlotinib isoladamente, em relação a sobrevida global, taxa de resposta, qualidade de vida, e eventos adversos graves. O bevacizumab mais erlotinib esteve associado a uma maior incidência de eventos adversos, eventos adversos de grau 3 e 4, e interrupção do tratamento por eventos adversos, do que o erlotinib isoladamente.</li><li>○ Uma meta-análise em rede que avaliou as terapêuticas de primeira linha de doentes adultos com cancro do pulmão de células não pequenas não escamoso, avançado, irressecável, metastizado ou recidivado, com mutações ativadoras do EGFR, com avaliação da PFS, mostrou que o erlotinib mais bevacizumab foi superior ao erlotinib (hazard ratio 1,89 [ICr 95% 1,39 a 2,57]) e ao gefitinib (hazard ratio 2,18 [ICr95% 1,52 a 3,13]). Não existem dados disponíveis para os restantes outcomes.</li><li>○ O estudo JO25567 foi um estudo de fase II (de prova de conceito), que usou um nível de significância de 20% em detrimento do habitual 5% e que levantou preocupações de segurança, necessitando os resultados de ser confirmados com estudos apropriados de fase III. Este facto é reforçado pela aprovação condicional à apresentação desses resultados em termos europeus</li></ul>

(EMA).

o Numa análise conjunta, a evidência submetida não é suficiente para demonstrar o benefício adicional da associação do bevacizumab com erlotinib em relação ao erlotinib isoladamente na indicação em avaliação.

### 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento e documento sobre Valor Terapêutico Acrescentado do Avastin
2. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1236–44.
3. Batson S et al. Tyrosine kinase inhibitor combination therapy in first-line treatment of non-small-cell lung cancer: systematic review and network meta-analysis. *Onco Targets and Therapy* 2017; 10; 2473-2482.