

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

BEVACIZUMAB

em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina 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

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

03/07/2024

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO: 24/05/2024

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Bevacizumab

Nome do medicamento: Alymsys; MVASI; Oyavas; Vegzelma e Zirabev

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA: *Bevacizumab, em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossômica 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.*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

Com base nos nº 2 e nº 5 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 115/2017, o medicamento bevacizumab foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para 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, em associação com quimioterapia.

Face a quimioterapia em monoterapia (paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossômica peguilhada) o medicamento bevacizumab em associação com quimioterapia foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado (VTA) não quantificável.

A evidência consultada pelo INFARMED, I.P. é de domínio público, e foi utilizada com vista à aprovação de novos medicamentos biossimilares com a mesma DCI.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Os medicamentos biossimilares contendo bevacizumab cumprem com o disposto na legislação, estando já financiados para outras indicações.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

O cancro do ovário apresenta elevada taxa de mortalidade, sendo a principal causa de morte por cancro ginecológico. De acordo com o GLOBOCAN 2020 existem cerca de 314 mil novos casos de cancro do ovário a nível mundial. De acordo com a mesma fonte, em Portugal estimam-se 561 novos casos de cancro do ovário, 408 mortes e a prevalência a cinco anos é de 1526 mulheres com cancro de ovário. Não existem dados consistentes sobre a incidência de cancro da trompa de Falópio e cancro peritoneal primário no contexto nacional.

O cancro do ovário, da trompa e do peritoneu partilham muitas semelhanças em termos de patogénese, apresentação clínica e tratamento. O cancro do ovário é uma doença que afeta predominantemente mulheres pós-menopáusicas, com >80% dos casos diagnosticados em mulheres com mais de 50 anos. O cancro do ovário epitelial representa 90% dos casos de cancro de ovário. É uma doença heterogénea, constituída por diferentes subtipos histológicos (seroso, endometrióide, de células claras, mucinoso, entre outros) com comportamento biológico e perfil genético diferentes. Este tipo de neoplasia é habitualmente diagnosticado em estádios avançados.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

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.

O tratamento inicial do cancro do ovário epitelial é a cirurgia de citorredução, exceto se a doença for considerada irressecável ou se houver contra-indicação cirúrgica. Na maioria dos casos está também indicada quimioterapia adjuvante com carboplatina e paclitaxel.

A recidiva da doença acontece em 70 a 80% dos casos e raramente tem cura. As taxas de sobrevivência dependem de vários fatores incluindo o estágio do tumor e a idade da doente aquando do diagnóstico. Em doentes com cancro de ovário epitelial em estágio inicial a sobrevivência aos cinco anos é de 80% a 90%, sendo de apenas 25% no caso de estágio avançado.

Define-se como doença refratária aquela em que há progressão durante a terapêutica primária com platina. As doentes com resposta ao tratamento primário, mas com recorrência precoce – inferior a 6 meses após conclusão deste – são identificadas como tendo doença resistente aos derivados da platina. Se a recorrência surgir num período igual ou superior a 6 meses, a doença é designada como sensível aos derivados da platina.

Para doentes com cancro de ovário resistente a platina o *rechallenge* com estes esquemas não é apropriado. De acordo com as *guidelines* da ESMO, os esquemas sem platina recomendados em monoterapia incluem o paclitaxel semanal, topotecano, doxorrubicina lipossómica peguilada, gemcitabina e ciclofosfamida metronómica oral. As *guidelines* da NCCN também recomendam docetaxel e etoposido oral. Ambas as *guidelines* recomendam a adição de bevacizumab aos esquemas de paclitaxel, topotecano e doxorrubicina lipossómica peguilada.

Adequação das apresentações à posologia:

A dose recomendada de bevacizumab é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 2 semanas ou 15 mg/kg de peso corporal, administrado uma vez a cada 3 semanas. Uma vez que existem apresentações de 100 mg e de 400 mg, há adequação da apresentação à posologia recomendada.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Considerando a prática clínica habitual, os esquemas de quimioterapia mais utilizados são paclitaxel (80 mg/m², EV, D1, D8, D15 e D22 a cada 4 semanas), topotecano (4mg/m², EV, D1, D8 e D15 a cada 4 semanas ou 1,25mg/m², EV, dia 1 a 5 a cada 3 semanas), doxorrubicina lipossómica peguilada (40 mg/m², D1 a cada 4 semanas) e gemcitabina (1000 mg/m², EV, D1, D8 e D15 a cada 4 semanas).

Critérios utilizados na seleção do comparador

População	Intervenção	Comparador
Doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrente, resistentes a platinos, 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.	Bevacizumab em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilada	• Paclitaxel • Topotecano • Doxorrubicina lipossómica peguilada

Termos de comparação

Termos de comparação	Medicamento em avaliação	Bevacizumab é administrado em associação com um dos seguintes agentes – paclitaxel, topotecano (administrado semanalmente) ou doxorrubicina lipossómica peguilada. A dose recomendada de bevacizumab é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada uma vez a cada 2 semanas, por perfusão intravenosa. Quando bevacizumab é administrado em associação com topotecano (administrado nos dias 1-5, a cada 3 semanas), a dose recomendada de bevacizumab é de 15 mg/kg de peso corporal administrado uma vez a cada 3 semanas, por perfusão intravenosa. A dose inicial deve ser administrada sob a forma de perfusão intravenosa durante 90 minutos. Se a primeira perfusão for bem tolerada, a administração da segunda perfusão pode ser feita durante 60 minutos. Se a perfusão com duração de 60 minutos for bem tolerada, todas as perfusões seguintes poderão ser administradas durante 30 minutos. O bevacizumab deve ser diluído em cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) e a concentração final da solução de bevacizumab deve ser mantida dentro do intervalo 1,4-16,5 mg/ml. É recomendado que o tratamento continue até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.
	Medicamento comparador	Paclitaxel (80 mg/m², EV, D1, D8, D15 e D22 a cada 4 semanas), topotecano (4mg/m², EV, D1, D8 e D15 a cada 4 semanas ou 1,25mg/m², EV, dia 1 a 5 a cada 3 semanas), doxorrubicina lipossómica peguilada (40 mg/m², D1 a cada 4 semanas) e gemcitabina (1000 mg/m², EV, D1, D8 e D15 a cada 4 semanas).

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	8	Crítica
Medidas de segurança		
Taxa de eventos adversos	5	Importante
Taxa de eventos adversos graves	8	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	7	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

5. Descrição dos estudos avaliados

Identificação dos estudos considerados na análise

- Estudo AURELIA

A evidência considerada para avaliação é baseada no estudo AURELIA, um ensaio clínico aberto, multicêntrico, aleatorizado e de fase 3, que avaliou a eficácia e segurança de bevacizumab em associação com quimioterapia no cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário, recorrentes, resistentes a platina.

Desenho do estudo

O desenho do estudo AURELIA está descrito na **Figura 1**, em que o braço de intervenção é bevacizumab + quimioterapia à escolha do investigador (paclitaxel, topotecano ou doxorrubicina lipossômica

peguilada) em comparação com quimioterapia à escolha do investigador (paclitaxel, topotecano ou doxorrubicina lipossômica peguilada).

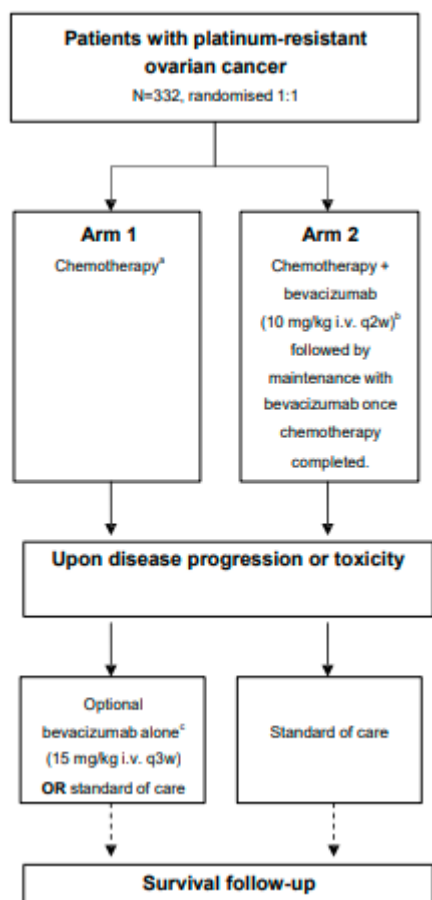


Figura 1 - Desenho do estudo AURELIA

Critérios de inclusão e exclusão

O estudo incluiu doentes adultos, do sexo feminino, com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrente, resistentes a platina (progressão <6 meses após completar 4 ou mais ciclos de quimioterapia contendo platina), ECOG entre 0 e 2 e função renal, hepática e medular normais.

Excluíram-se doentes que receberam mais de 2 esquemas de quimioterapia, que progrediram durante o esquema com platina, radioterapia pélvica ou abdominal, cirurgia 4 semanas antes do início do estudo, bem como os doentes com histórico de obstrução intestinal relacionada com a doença subjacente, histórico de fístula abdominal, perfuração gastrointestinal, abscesso intra-abdominal ou sintomas clínicos de obstrução intestinal.

Foram também critérios de exclusão: tratamento experimental 30 dias antes do início do estudo AURELIA, doenças no SNC ou metástases cerebrais sintomáticas, histórico de doença trombótica ou hemorrágica nos 6 meses prévios ao início do estudo, hipertensão não controlada ou doença cardiovascular clinicamente significativa e também lesões cutâneas sem cicatrização, úlceras ou fraturas ósseas.

Objetivos

Objetivo primário:

Comparar a sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo desde a randomização até à progressão de doença documentada ou morte por qualquer causa) entre o tratamento com quimioterapia e o bevacizumab com quimioterapia.

Objetivo secundário:

Os *outcomes* secundários foram a sobrevivência global, a taxa de resposta global, a qualidade de vida e a segurança.

Procedimentos

A quimioterapia e o bevacizumab foram mantidos até progressão de doença, toxicidade não aceitável ou retirada de consentimento informado por parte do doente. Os doentes no braço bevacizumab associado à quimioterapia com toxicidade que obrigasse a descontinuação de um dos tratamentos, podiam manter o outro tratamento em monoterapia. A redução de dose de bevacizumab não foi permitida. As alterações de dose de quimioterapia seguiram as recomendações habituais.

Os doentes randomizados para o braço quimioterapia, após progressão de doença, podiam fazer o *cross over* para bevacizumab em monoterapia (15 mg/kg a cada 3 semanas). Os doentes randomizados para o braço bevacizumab mais quimioterapia, após progressão de doença, receberam o tratamento *standard of care* (sem bevacizumab). Em doentes com perfuração GI, o bevacizumab foi suspenso.

A avaliação do tumor foi feita antes do início do tratamento e posteriormente a cada 8 semanas (ou 9 semanas, no caso dos doentes com topotecano 3/3 semanas).

A segurança foi avaliada antes de cada ciclo e dentro de 30 dias após conclusão do tratamento. Os eventos adversos foram classificados usando *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (versão 3.0).

Fluxo de doentes no estudo

Foram incluídos 361 doentes, 179 para o grupo de intervenção, 182 para o grupo comparador e 1 doente foi excluído do estudo (**Figura 2**). Os doentes foram distribuídos de forma equilibrada pelas 3 opções de quimioterapia topotecano (n=120), paclitaxel (n=115) e doxorrubicina lipossómica peguilada (n=126).

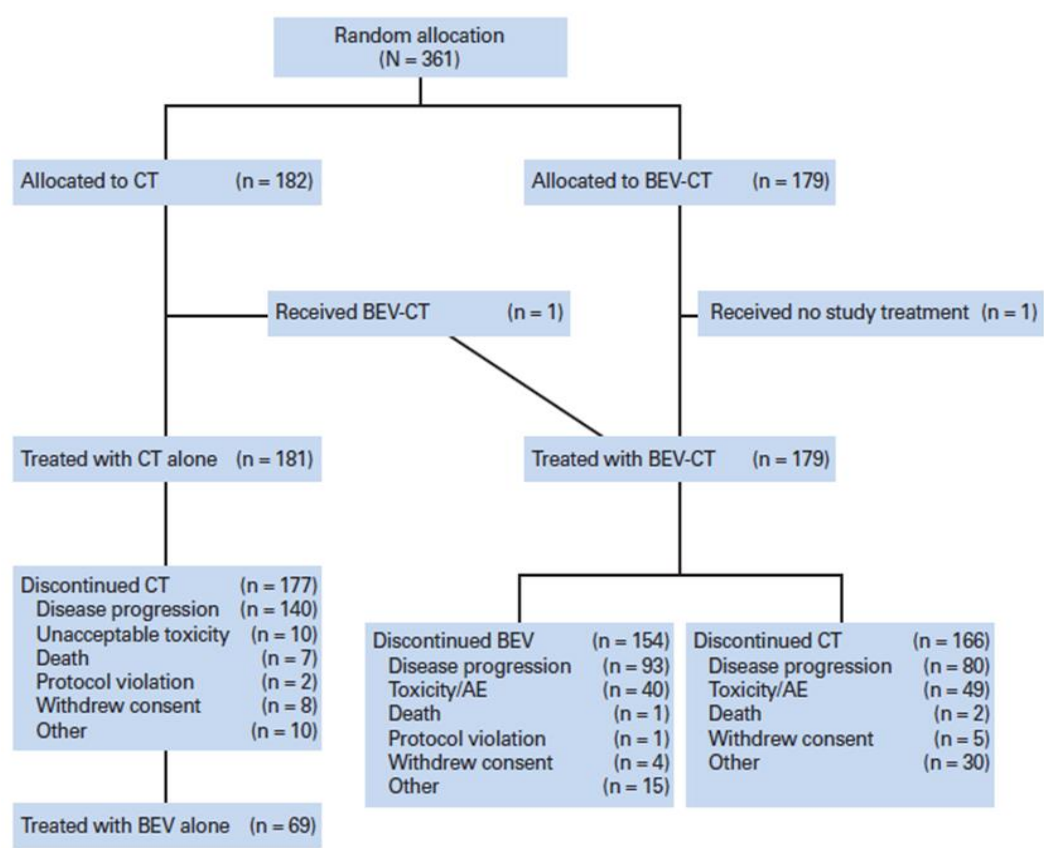


Figura 2 – Distribuição de doentes incluídos no estudo

A duração média de *follow up* foi de 13.9 meses no braço da quimioterapia e 13.0 meses no braço de bevacizumab + quimioterapia.

Na data de análise da sobrevivência global, 72 doentes (40%) do braço quimioterapia, após progressão de doença, alteraram o tratamento para bevacizumab em monoterapia.

Características basais dos doentes incluídos

As características basais dos doentes eram equilibradas entre os dois braços (Tabela 1).

Tabela 1 – Características basais dos doentes incluídos no estudo

Characteristic	Chemotherapy Alone (n = 182)		Bevacizumab Plus Chemotherapy (n = 179)	
	No.	%	No.	%
Age, years				
Median	61		62	
Range	25-84		25-80	
Origin of cancer, ovary	157	86	167	93
Histology at diagnosis				
Serous/adenocarcinoma	152	84	156	87
Endometrioid	9	5	8	5
Clear cell	12	7	4	2
Histologic grade at diagnosis				
1	9	5	10	6
2	48	26	53	30
3	105	58	94	53
Missing	20	11	22	12
Prior antiangiogenic therapy*	14	8	12	7
Two prior chemotherapy regimens	78	43	72	40
Platinum-free interval < 3 months*†	46	25	50	28
ECOG performance status				
0	99	54	107	60
1	69	38	58	32
2	11	6	12	7
Missing	3	2	2	1
Measurable disease	144	79	143	80
Ascites	54	30	59	33

6. Avaliação da evidência por outcome

Sobrevivência livre de progressão

Houve uma diferença estatisticamente significativa na sobrevivência livre de progressão 3,4 meses (IC 95%, 2,2 a 3,7 meses) no grupo de quimioterapia *versus* 6,7 meses (IC 95%, 5,7 a 7,9 meses) no grupo de bevacizumab mais quimioterapia (HR 0,48; IC 95%, 0,38 a 0,60) (Figura 3).

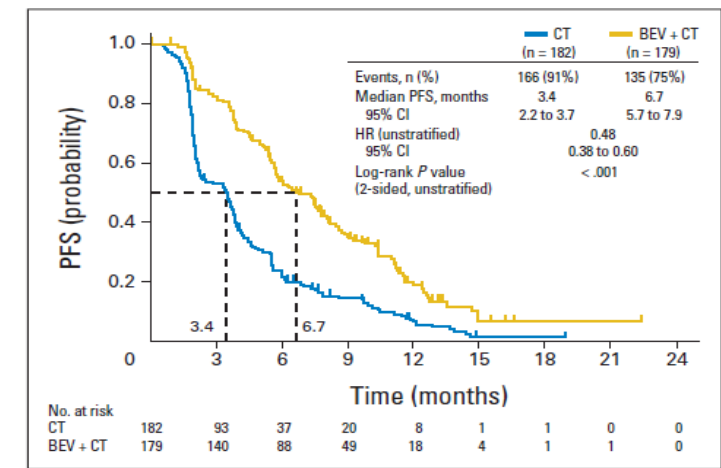


Figura 3 – Sobrevivência livre de progressão

Sobrevivência global

Este ensaio clínico não demonstrou diferença estatisticamente significativa na sobrevivência global (HR, 0.85; IC 95% 0.66 - 1.08; P=0.174). A sobrevivência global no braço intervenção foi de 16,6 meses (IC 95%, 13.7 - 19.0) *versus* 13,3 meses (IC 95%, 11.9 - 16.4) no braço comparador. Cerca de 40% dos doentes do braço comparador cruzaram para o braço intervenção (Figura 4).

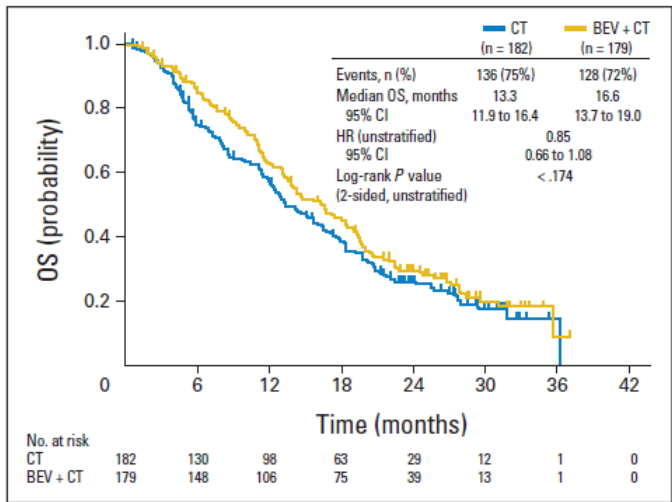


Figura 4 – Sobrevivência global

Taxa de resposta global

A taxa de resposta global, avaliada de acordo com os critérios RECIST e/ou o GCIG-CA-125, foi de 12,6% com quimioterapia *versus* 30,9% com bevacizumab mais quimioterapia (IC 95%, 9.6 a 27.0). Nos 287 doentes avaliados com os critérios RECIST, a taxa de resposta global foi de 11.8% com quimioterapia *versus* 27.3% com bevacizumab mais quimioterapia ($P=0.001$). Nos 297 doentes avaliados com os critérios GCIG CA-125, a taxa de resposta global foi de 11.6% com quimioterapia *versus* 31.8% com bevacizumab mais quimioterapia ($P < 0.001$), indicando um benefício consistente independente do método de avaliação utilizado.

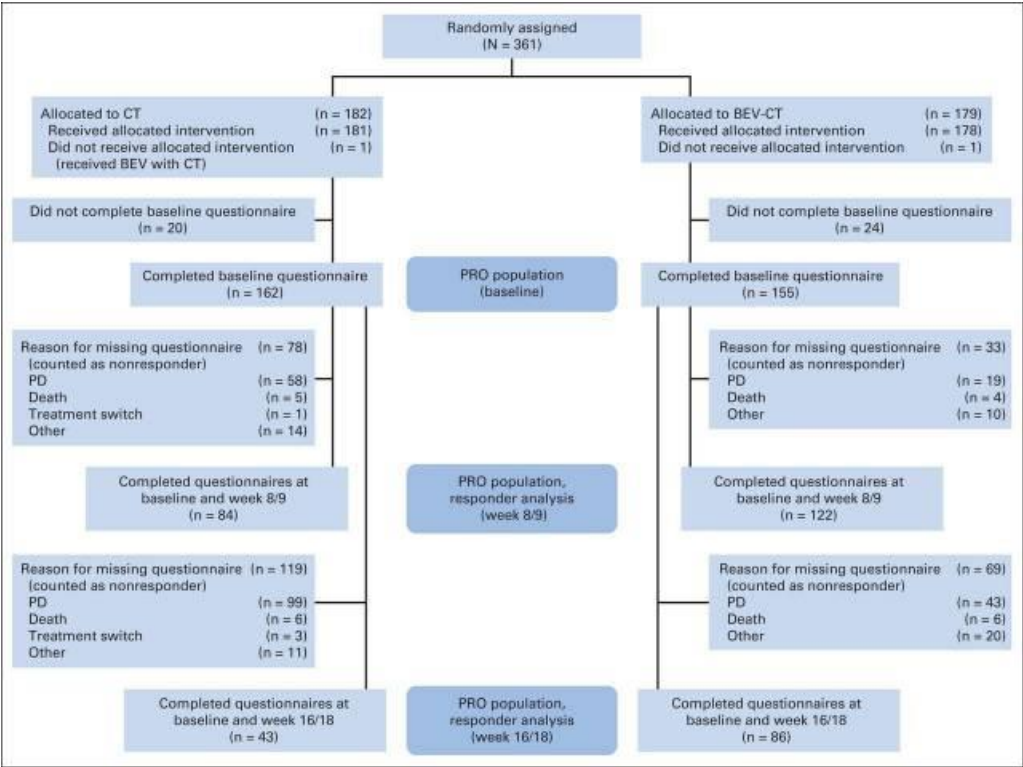
Qualidade de vida

A qualidade de vida foi avaliada com os questionários EORTC QLQ-OV28, QLQ-C30 e FOSI no início do estudo e a cada 2 ou 3 ciclos, até progressão de doença. O *outcome* primário era uma melhoria absoluta de pelo menos 15% no questionário QLQ-OV28 em relação a sintomas abdominais/gastrointestinais na semana 8/9 de tratamento (**Tabela 2**).

Na análise da qualidade de vida, 89% dos 361 doentes incluídos no estudo (162 no grupo da quimioterapia e 155 no grupo bevacizumab + quimioterapia) responderam aos questionários antes do início de tratamento. Na semana 8/9 de tratamento foram respondidos 84 questionários para o grupo de quimioterapia e 122 para o grupo quimioterapia mais bevacizumab. Na semana 16/18 de tratamento, 43 doentes do grupo de quimioterapia e 86 doentes no grupo quimioterapia + bevacizumab, responderam aos questionários. Com o decorrer do estudo foram preenchidos cada vez menos questionários devido a morte, progressão de doença ou outros motivos.

Uma melhoria de 15% foi observada na semana 8/9 de tratamento em 34 (21,9%) dos 155 doentes no grupo de bevacizumab mais quimioterapia *versus* 15 (9,3%) dos 162 doentes do grupo de quimioterapia (IC 95%, 4,4 - 20,9%, $P=0.002$). Na semana 16/18 de tratamento, 15,5% dos doentes no grupo de bevacizumab mais quimioterapia *versus* 5,6% dos doentes de quimioterapia mostraram uma melhoria de 15% nos sintomas gastrointestinais (IC 95%, 2,9-17,0%, $P=0.005$). Estes resultados foram consistentes com os resultados da semana 8/9 de tratamento.

Tabela 2 – Distribuição de doentes incluídos no estudo dos *patient report outcomes*



Segurança

Ocorreram eventos adversos em 57,0% dos doentes do grupo do bevacizumab com quimioterapia e em 40,3% do grupo quimioterapia.

Houve um aumento da incidência de hipertensão e proteinúria grau ≥ 2 com o bevacizumab. Observou-se perfuração gastrointestinal grau ≥ 2 em 2,2% dos doentes e grau ≥ 3 em 1,7% dos doentes no grupo bevacizumab com quimioterapia e nenhum no grupo de quimioterapia. Os eventos adversos de grau 3 e grau 2 de especial interesse estão descritos na **Tabela 3** e outros efeitos adversos de grau 3 estão descritos na **Figura 5**.

A toxicidade hematológica de grau ≥ 3 ocorreu com uma incidência semelhante nos dois braços de tratamento. Eventos adversos possivelmente relacionados com a carga tumoral, como dor abdominal intensa, vômitos, fadiga e dispneia, foram menos comuns com bevacizumab com quimioterapia.

No entanto, o síndrome mão-pé e a neuropatia periférica ocorreram mais no braço do bevacizumab com quimioterapia. Estes efeitos são toxicidades cumulativas características da doxorrubicina

lipossômica peguilada e do paclitaxel e podem estar relacionadas com o aumento de exposição a estes fármacos, resultante da maior sobrevivência livre de progressão.

Dos óbitos ocorridos durante o estudo, ocorreram cinco óbitos (2,8% dos doentes) em cada um dos braços, não relacionados com a progressão de doença.

Tabela 3 - Eventos adversos de grau 3 e grau 2 de especial interesse

AE	Chemotherapy Alone (n = 181)		Bevacizumab Plus Chemotherapy (n = 179)	
	No.	%	No.	%
Hypertension	2	1	13	7
Grade ≥ 2	12	7	36	20
Proteinuria	0	0	3	2
GI perforation	0	0	3	2
Grade ≥ 2	0	0	4	2
Fistula/abscess	0	0	2	1
Grade ≥ 2	0	0	4	2
Bleeding	2	1	2	1
Thromboembolic event	8	4	9	5
Arterial	0	0	4	2
Venous	8	4	5	3
Wound-healing complication	0	0	0	0
Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome	0	0	1	1
Congestive heart failure	1	1	1	1
Cardiac disorders (excluding congestive heart failure)	0	0	0	0

Abbreviation: AE, adverse event.

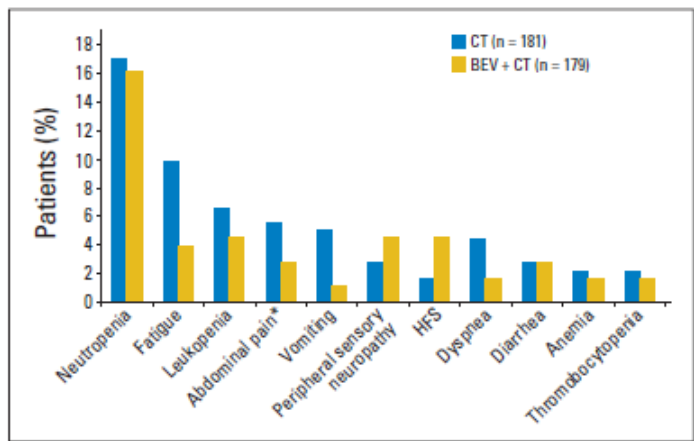


Figura 5 - Outros efeitos adversos de grau 3

7. Qualidade da evidência submetida

O ensaio AURELIA foi aberto, resultando num risco aumentado de viés tanto nos resultados de eficácia como toxicidade. A avaliação da progressão de doença foi realizada pelos investigadores, aumentando o potencial de viés nos resultados de sobrevivência livre de progressão.

O ensaio não tem nenhum grupo com bevacizumab em monoterapia, por isso não é claro se há benefício de incluir a quimioterapia.

Foi elaborada a classificação individual, para todas as medidas de efeito previamente identificadas como relevantes, da confiança na evidência (“qualidade”) acerca das estimativas relacionadas com a utilização dos medicamentos em avaliação.

Avaliação da qualidade metodológica das fontes de evidência

Medida de avaliação	Riscos específicos de viés envolvidos na avaliação global do Risco de Viés						Qualidade da Evidência
	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Inclusão incompleta de doentes	Reporte seletivo de <i>outcomes</i>	Observações / outras limitações	
	<i>Medidas de eficácia</i>						
Sobrevivência global	Sim	Sim	Não	Sim	Sim		Moderada
Sobrevivência livre de progressão	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Determinada pelo investigador	Moderada
Qualidade de vida	Sim	Sim	Não	Não	Sim		Baixa
Taxa de resposta	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Determinada pelo investigador	Moderada
	<i>Medidas de Segurança</i>						
Eventos adversos	Sim	Sim	Não	Sim	Sim		Moderada
Eventos adversos graves	Sim	Sim	Não	Sim	Sim		Moderada
Mortalidade relacionada com o tratamento	Sim	Sim	Não	Sim	Sim		Moderada
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	Sim	Sim	Não	Sim	Sim		Moderada

8. Valor terapêutico acrescentado

O bevacizumab em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorubicina lipossômica peguilhada foi avaliado na indicação “tratamento de doentes adultos com cancro epitelial do ovário, da trompa de Falópio ou cancro peritoneal primário recorrentes, resistentes a platinos, 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.”

O bevacizumab em associação com quimioterapia, nesta indicação, foi sugestivo de valor terapêutico acrescentado VTA não quantificável face à alternativa comparadora, quimioterapia em monoterapia.

Não existem dados de confiança do efeito do tratamento sobre as medidas de resultados relevantes para o doente:

- Sobrevivência global – os resultados não foram estatisticamente significativos (HR 0.85; IC 95% 0.66 - 1.08; P=0.174).
- Qualidade de vida – os resultados apresentam qualidade de evidência baixa.

Quanto às medidas consideradas importantes:

- Sobrevivência livre de progressão - 3,4 meses (IC 95%, 2,2 a 3,7 meses) no grupo de quimioterapia versus 6,7 meses (IC 95%, 5,7 a 7,9 meses) no grupo de bevacizumab mais quimioterapia (HR 0,48; IC 95%, 0,38 a 0,60).
- Taxa de resposta global, avaliada de acordo com os critérios RECIST e/ou o GCIg-CA-125, foi de 12,6% com quimioterapia versus 30,9% com bevacizumab mais quimioterapia (RR, 0.79; IC 95% 0.70 – 0.89).
- Segurança – o bevacizumab levou a aumento da incidência de hipertensão e proteinúria grau ≥ 2 com o bevacizumab. Observou-se perfuração gastrointestinal grau ≥ 2 em 2,2% dos doentes e grau ≥ 3 em 1,7% dos doentes no grupo bevacizumab com quimioterapia e nenhum no grupo de quimioterapia.

9. Avaliação económica

Os medicamentos biossimilares contendo bevacizumab cumprem com o disposto na legislação, estando já financiados para outras indicações.

10. Conclusões

O medicamento bevacizumab, em associação com paclitaxel, topotecano, ou doxorrubicina lipossómica peguilhada, nesta indicação, face ao comparador quimioterapia em monoterapia foi sugestivo de VTA não quantificável.

A utilização do medicamento pelos hospitais do SNS, foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

12. Referências bibliográficas

<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/620-portugal-fact-sheets.pdf> acedido em 19/01/2024

RON. Registo Oncológico Nacional de Todos os Tumores na População Residente em Portugal, em 2020. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2023.

GONZÁLEZ-MARTÍN, A., et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Annals of Oncology*, 2023, 34.10: 833-848.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NccN Guidelines®) - Ovarian cancer including fallopian tube cancer and primary peritoneal cancer. Version 2.2023-June 2, 2023 disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf

STOCKLER, Martin R., et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2014, 32.13: 1309.

PUJADE-LAURINE, Eric, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: the AURELIA open-label randomized phase III trial. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 2014, 69.7: 402-404.