

**NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO
10/09/2021**

Bevacizumabe (Avastin®) para Câncer de ovário (CID-10 C.56)

Esta nota técnica contém a análise farmacêutica (I) e a análise baseada em evidência científica (II).

I. ANÁLISE FARMACÊUTICA

1. O medicamento está registrado na ANVISA? () Não (X) Sim
Registro MS nº 1.0100.0637.

2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?

- Câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário:
 - em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de primeira linha de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário avançados (International Federation of Gynecology and Obstetrics – FIGO – III B, III C e IV).
 - em combinação com carboplatina e gencitabina, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário com primeira recorrência e sensível à platina, sem terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.
 - em combinação com carboplatina e paclitaxel, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer epitelial primário de ovário, tuba uterina e peritônio, recorrente e sensível à platina.
 - em combinação com paclitaxel, topotecana ou doxorubicina lipossomal peguilada, é indicado para o tratamento de pacientes com câncer epitelial de ovário, tuba uterina e peritoneal primário, recorrentes e resistentes à platina, que não tenham recebido mais do que dois regimes prévios de quimioterapia e que não receberam terapia prévia com bevacizumabe ou outros inibidores de VEGF ou agentes direcionados a receptores de VEGF.
- Câncer de colo do útero;
- Câncer colorretal metastático (CCRm)
- Câncer de pulmão de não pequenas células localmente avançado, metastático ou recorrente
- Câncer de mama metastático ou localmente recorrente (CMM)
- Câncer de células renais metastático e / ou avançado (mRCC)

Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 02/12/2020.

3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? () Não (X) Sim

4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? (X) Não () Sim, _____

Trata-se de fabricante exclusivo: AVASTIN® (ROCHE QUIMICOS E FARMACEUTICOS)

5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?

(X) Não () Sim, _____

Observação: o bevacizumabe tem indicação prevista no SUS para o tratamento da Degeneração Macular Relacionada à Idade (forma neovascular).

6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.

() Não (X) Sim, _____

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário

Portaria Conjunta SAS/SCTIE nº 01 de 07 de janeiro de 2019.

I. CID 10 contemplados nesta DDT:

C56 – Neoplasia maligna do ovário;

C57.0 – Neoplasia maligna da trompa de Falópio (oviduto, tuba uterina);

C78.6 – Neoplasia maligna secundária do retroperitônio e do peritônio.

As opções terapêuticas previstas nesta DDT são cirurgia, quimioterapia prévia (neoadjuvante), quimioterapia neoadjuvante versus citorredução primária, quimioterapia adjuvante e quimioterapia intraperitoneal associada à citorredução.

Para os casos de recidiva tumoral, a escolha do tratamento depende da resposta ao tratamento prévio. Classificam-se as pacientes em sensíveis, resistentes ou refratárias à quimioterapia com composto de platina de acordo com o intervalo livre de progressão.

Em relação aos pacientes resistentes ou refratários a composto de platina: *“não há uma terapia padrão. A terapia com agente único é semelhante à poliquimioterapia em termos de SLP¹, embora o principal objetivo nessa fase seja manter a qualidade de vida.*

Enquanto nenhum tratamento padrão de segunda linha se destaca como superior em termos de segurança ou eficácia, as opções de quimioterapia são monoterapia com bevacizumabe, docetaxel, doxorubicina lipossomal peguilada, topotecano, gencitabina, etoposido, vinorelbina ou ifosfamida. O estudo Aurelia randomizou 361 pacientes resistentes a composto de platina para avaliar a adição de bevacizumabe à monoquimioterapia, sendo possível o uso de paclitaxel semanal, topotecano e doxorubicina lipossomal peguilada. Esse estudo demonstrou um aumento de SLP favorecendo a combinação com bevacizumabe, com mediana de SLP de 6,7 vs. 3,4 meses ([HR] 0,48, IC 95% 0,38-0,60)”.

Ou seja, um acréscimo de 3,3 meses em SLP.

Os procedimentos da Tabela do SUS para a quimioterapia de neoplasia maligna epitelial de ovário e da tuba uterina são os seguintes:

¹ Sobrevida livre de progressão - SLP (Progression-Free Survival [PFS]): É o tempo entre a randomização e a progressão objetiva do tumor ou morte do paciente por qualquer causa.

Quimioterapia paliativa – adulto

03.04.02.027-3 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 1a linha.

03.04.02.028-1 - Quimioterapia Paliativa de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina avançado (estádio IV ou recidiva) – 2a linha.

Quimioterapia prévia (neoadjuvante ou citorrredutora) – adulto

03.04.04.014-2 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 1a linha.

03.04.04.013-4 – Quimioterapia Prévia de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (estádio III ou IV) – 2a linha.

Quimioterapia adjuvante (profilática) – adulto

03.04.05.020-2 – Quimioterapia Adjuvante de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário ou da Tuba Uterina (em estágio IA ou IB com grau G3 ou G4/estádio IC ou II/estádio III ou estágio IV sem doença residual pós-operatória).

Há ainda o procedimento 03.04.08.006-3 - Quimioterapia Intracavitária, sem especificação de finalidade.

7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?

A Política Nacional de Atenção Oncológica - Portaria GM/MS nº 874/2013 determina que os estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando nas modalidades: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Os medicamentos estão contemplados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC - ONCO (autorização de procedimentos de alta complexidade) e estes procedimentos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento, mas são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

CACON e UNACON podem escolher, padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos registrando conforme o respectivo procedimento.

Já as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

O Ministério da Saúde optou por adquirir centralizadamente alguns medicamentos oncológicos, enviando-os às Secretarias de Estado da Saúde para posterior distribuição aos CACON e UNACON. São eles:

1) Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;

2) Dasatinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);

3) Nilotinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;

4) Trastuzumabe para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;

5) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.

6) Dactinomicina, para tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, tumor de células germinativas, neoplasia trofoblástica gestacional e sarcoma de Ewing.

8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?

() Não (X) Sim, _____

Em 18/09/2017 houve solicitação de avaliação do bevacizumabe para tratamento do câncer de ovário, mas o processo foi encerrado a pedido do demandante, a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos - SCTIE/MS² e não foi realizada a análise técnica.

9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (**) (ICMS 18%)	PMC
AVASTIN (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 25 mg/mL solução infusão frasco ampola x 16 mL(*)	R\$ 7.275,78	R\$ 5.709,30	NC
AVASTIN (ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS) 25 mg/mL solução infusão frasco ampola x 4 mL(*)	R\$ 1.879,12	R\$ 1.474,55	NC

Listas atualizadas em 17/08/2021.

Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.

(*) Medicamentos em embalagens hospitalares e de uso restrito a hospitais e clínicas não podem ser comercializados pelo Preço Máximo ao Consumidor. Resolução no. 03 de 4/5/2009.

(**) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.

A prescrição médica de 21/07/2021 solicita a administração de 670 mg via endovenosa, a cada 15 dias, por período indefinido. O atestado médico (mesma data) relata período aproximado de seis meses de tratamento.

Para atender cada dose da prescrição serão necessários três frascos de 4 mL (100 mg) e um frasco de 16 mL (400 mg), totalizando 700 mg. O excedente da dose prevista (670 mg) deve ser descartado conforme orientações do fabricante em bula oficial.

Se considerado o valor do preço fábrica (PF) da lista CMED, o custo de uma administração será de até R\$ 12.913,14. O custo mensal será de até R\$ 25.826,28 e o custo para seis meses de tratamento poderá ser de até R\$ 154.957,68.

² <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>

10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.

O bevacizumabe liga-se ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), o principal fator envolvido na vasculogênese e na angiogênese, inibindo desta forma a ligação do VEGF aos seus receptores, 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 (EMA, 2021).

O guia sobre gerenciamento do câncer de ovário avançado (estágio II-IV) (2021) do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*), no Reino Unido, informa que a avaliação do bevacizumabe para o tratamento de recidivas do câncer epitelial de ovário, trompa de Falópio ou câncer peritoneal primário resistentes à platina foi encerrada porque nenhum envio de evidências foi recebido da Roche Products para a tecnologia e, dessa forma, consideram-se incapazes de fazer recomendação de uso. Para o tratamento de manutenção após a segunda linha e subsequente quimioterapia são indicados outros medicamentos.

Da mesma forma, a avaliação de bevacizumabe com carboplatina, gencitabina e paclitaxel para o tratamento da primeira recorrência de câncer de ovário avançado sensível à platina foi encerrada porque nenhuma submissão de evidência foi recebida da Roche. A empresa confirmou que não pretende fazer uma submissão porque é improvável que a tecnologia esteja de acordo com o proposto para o uso dos recursos do NHS (*National Health System*).

Importante salientar que Reino Unido possui sistema de saúde pública (NHS) mundialmente reconhecido como modelo de eficiência e o NICE tem papel determinante neste sucesso.

II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada uma busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia do bevacizumabe no tratamento do câncer de ovário avançado, conduzida por meio do PubMed em 08/09/2021³. A revisão sistemática com meta-análise apresentada abaixo engloba os resultados dos principais ensaios clínicos realizados até o momento, a saber: OCEANS, GOG-213, MaNGO, AVANOVA2 e AURELIA.

a) LIU et al (2021): Revisão sistemática de ensaios clínicos (controlados ou não) incluiu 35 estudos, com 7564 pacientes que utilizaram bevacizumabe para o tratamento do câncer de ovário nos estágios FIGO III e IV. A mediana variou entre variando entre 3,4 e 21,1 meses para

3

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=%28bevacizumab%5BTitle%2FAbstract%5D%29+AND+%28ovarian%5BTitle%2FAbstract%5D%29&filter=pubt.clinicaltrial&filter=pubt.meta-analysis&filter=pubt.randomizedcontrolledtrial&filter=pubt.systematicreview&sort=date&size=200>

os desfechos SLP e entre 13,3 e 42,2 meses para o desfecho SG⁴. A variação dependeu da sensibilidade à platina e do número de terapias anteriores em combinação com o bevacizumabe. A meta-análise não mostrou melhora significativa para combinações de bevacizumabe (HR combinada 0,88, IC 95% 0,72-1,06, I² = 84%) na primeira linha de tratamento. No cenário de doença recorrente, as análises combinadas dos estudos OCEANS, GOG-213, MaNGO e AURELIA mostraram melhora na SG favorecendo a combinação de bevacizumabe (HR combinada 0,88, IC de 95% 0,79-0,99, I² = 0%). Para o desfecho clínico SLP em doença recorrente, análises agrupadas dos estudos OCEANS, GOG-213, MaNGO, AVANOVA2 e AURELIA revelaram melhoria estatisticamente significativa com o uso combinado com bevacizumabe em comparação ao regime sem bevacizumabe (HR combinado 0,52, IC de 95% 0,47–0,58, I² = 63%). Porém os autores apontam que há heterogeneidade significativa nos estudos publicados no que diz respeito à escolha de terapias combinadas de bevacizumabe. Os autores declaram ausência de conflitos de interesses pessoais ou financeiros.

O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5). Para melhor compreensão vide o anexo I que traz os detalhes da classificação dos níveis de evidência científica, segundo o Centro Oxford de MBE, para Tratamento/Prevenção/Etiologia .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AVASTIN®. Bevacizumabe. Solução injetável 25 mg/mL 4 mL e 16 mL. Farmacêutico responsável: Tatiana Tsiomis Díaz. Fabricado por Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha ou por F. Hoffmann-La Roche Ltd., Kaiseraugst, Suíça ou por Genentech Inc., Hillsboro, EUA. Importado por: Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. Rio de Janeiro – RJ. 2020.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 02/09/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Neoplasia Maligna Epitelial de Ovário. 2019. Disponível em: < http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/DDT_NeoplasiaMalignaEpitelialdeOvario_2019.pdf >. Acesso em 02/09/2021.

COLEMAN RL, BRADY MF, HERZOG TJ, SABBATINI P, ARMSTRONG DK, WALKER JL, KIM BG, FUJIWARA K, TEWARI KS, O'MALLEY DM, DAVIDSON SA, RUBIN SC, DISILVESTRO P, BASEN-ENGQUIST K, HUANG

⁴ Sobrevida global de câncer: Tempo transcorrido entre o diagnóstico de câncer e o óbito do paciente em razão desse câncer. Notas: i) É um conceito epidemiológico. ii) O câncer pode ter sido tratado ou não. Fonte: Glossário temático : controle de câncer / Ministério da Saúde. 2013.

H, CHAN JK, SPIRTOS NM, ASHFAQ R, MANNEL RS. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):779-791. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30279-6. Epub 2017 Apr 21. PMID: 28438473; PMCID: PMC5715461.

EMA – European Medicines Agency. Resumo das características do medicamento. Bevacizumabe - Avastin 25 mg/ml concentrado para solução para perfusão. Disponível em: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_pt.pdf. Acesso em: 09/09/2021.

LIU S, KASHERMAN L, FAZELZAD R, WANG L, BOUCHARD-FORTIER G, LHEUREUX S, KRZYZANOWSKA MK. The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2021 May;161(2):601-612. doi: 10.1016/j.ygyno.2021.01.028. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33546867.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Managing advanced (stage II-IV) ovarian cancer. 2021. Disponível em: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer>. Acesso em: 09/09/2021.

Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica

Declaramos não possuir conflitos de interesse

ANEXO I

Quadro 1 –Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”						
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas	
A	1A	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)	
	1B	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas	
	1C	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	
B	2A	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2	
	2B	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)	
	2C	Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas (<i>outcomes research</i>)	-----	-----	Estudo Ecológico
	3A	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	3B	Estudo Caso-Controle	-----	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
C	4	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado	
D	5	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)				

Fonte: CONITEC. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf.