



## NOTA TÉCNICA NÚMERO 41

### Solicitante:

M.Juiz Fernando Teles de Paula Lima  
8ª Vara da Fazenda Pública da  
Comarca de Fortaleza

### Número do processo:

0180202-68.2016.8.06.0001

Data: 27/09/2017

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

## SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	02
2. Considerações teóricas-----	2-3
3. Eficácia do medicamento-----	03
4. Evidências científicas-----	3-5
5. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	5-6
6. Sobre a liberação na ANVISA-----	06
7. Sobre a incorporação pela CONITEC-----	06
8. Do fornecimento da medicação pelo SUS-----	06
9. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou órgão público	6-8
10. Custo da medicação-----	08
11. Conclusões-----	8-9
12. Referências-----	9-10



## NOTA TÉCNICA

### 1) Tema

Trata-se de uma paciente F.N. de Melo, 73 anos, portadora de neoplasia maligna da pelve renal (CID 10: C65) submetida à nefrectomia, evoluindo com recidiva e em estágio avançado da doença (estágio IV). Encontra-se em acompanhamento pelo serviço de Oncologia do Hospital Geral de Fortaleza sendo solicitado pelo oncologista que a acompanha, o medicamento Pazopanibe (Votrient®).

### 2) Considerações teóricas

Segundo dados da *National Cancer Institute* e da *American Cancer Society* houve em 2016 cerca de 62.000 novos diagnósticos de câncer de rim nos Estados Unidos. O câncer renal está entre os 10 mais frequentes cânceres diagnosticados em homens e mulheres americanos. O carcinoma de células renais, a forma mais comum de câncer renal, ocorre em 90% dos casos e é duas vezes mais comum em homens do que em mulheres e, cerca de 25% dos seus diagnósticos se dão já com a doença avançada e/ou metastática. Os principais fatores de risco são tabagismo, obesidade, hipertensão e histórico familiar. A maioria dos casos é diagnosticada entre 50 e 70 anos de idade. Um dos principais agravantes do câncer do rim é a falta de sintomas, que leva ao diagnóstico tardio do tumor, quando ele já está em estágio avançado ou metastático.

O prognóstico tem sido historicamente ruim com uma sobrevivência em 5 anos de 74% em geral, diminuindo para 53% entre pacientes com doença local regional (estágio III) e 8% apenas entre pacientes com doença metastática. A Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) publicou estudo realizado com 508



pacientes, coordenado pelo diretor da SBU, Aguinaldo Nardi. Do total de pacientes com câncer renal, 59% são homens, 79% brancos, 46% sofrem com hipertensão,

18% são obesos e 15% têm histórico de tabagismo. A idade média dos pacientes é de 60 anos. Cerca de 73% foram diagnosticados através do ultrassom abdominal, enquanto 19% foram diagnosticados através da tomografia. A incidência do câncer renal apresentou um aumento de 43% nas últimas três décadas sendo 40% dos casos diagnosticados quando o tumor está nos estágios mais avançados (estágios 3 e 4).

### 3) Eficácia do medicamento

O pazopanibe (Votrient®) é um inibidor da angiogênese com alvo no receptor do fator de crescimento endotelial vascular, receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas e *c-kit* (receptor da enzima tirosina quinase). É um medicamento produzido por biotecnologia, que atua interrompendo os sinais que as células cancerosas emitem para crescer e se proliferar. Ele se constitui em um potente inibidor multialvo da enzima tirosina quinase (TKI) que atua sobre receptores dos fatores de crescimento presentes nas células. Ao bloquear a enzima tirosina quinase, ele inibe a geração de novos vasos sanguíneos (angiogênese) e consequentemente o tumor não receberá oxigênio e nutrientes necessários ao seu crescimento. A angiogênese é, portanto, crítica para o crescimento e sobrevivência de tumores. Além disso, por ser uma terapia oral e de administração mais conveniente, o medicamento dispensa a necessidade de tratamento no hospital podendo o paciente realizar o tratamento em casa.

Nos EUA, o pazopanibe foi aprovado pelo *FDA (Food and Drug Administration)* em outubro de 2009 e na Europa pela *European Medicines Agency* de forma plena em julho de 2013.

### 4) Evidências científicas



Um estudo randomizado placebo controlado fase III avaliou a eficácia e segurança de pazopanibe em monoterapia comparado com pacientes sem tratamento prévio e em pacientes pré-tratados com citocinas em portadores de carcinoma de células renais avançado. Pacientes adultos com carcinoma de células renais foram randomizados(2:1) para receber pazopanibe ou placebo. O objetivo primário foi o tempo de sobrevida livre de progressão. Os objetivos secundários incluíram a sobrevida em geral, taxa de resposta ao tumor e segurança.

Dos 435 pacientes do estudo, 233 estavam sem tratamento prévio (54%) e 202 foram pré-tratados com citocinas (46%). O tempo de sobrevida livre da progressão da doença (PFS) foi significativamente prolongado com pazopanibe comparado com placebo na população estudada (*median, PFS 9.2 v 4.2 meses; hazard ratio [HR], 0.46; 95% CI, 0.34 to 0.62; P < .0001*), na subpopulação sem tratamento prévio (*median PFS 11.1 v 2.8 meses; HR, 0.40; 95% CI, 0.27 to 0.60; P < .0001*), e na subpopulação pré-tratada com citocinas (*median PFS, 7.4 v 4.2 meses; HR, 0.54; 95% CI, 0.35 to 0.84; P < .001*). A taxa de resposta objetiva foi 30% com pazopanibe comparada com 3% com placebo ( $P \lll \lll .001$ ). A duração média de resposta foi maior que um ano. Os efeitos adversos mais comuns foram diarreia, hipertensão, alterações na cor do cabelo, náuseas, anorexia e vômitos. Não houve evidência de diferenças clinicamente importantes na qualidade de vida com pazopanibe versus placebo.

O estudo demonstrou que o pazopanibe quando comparado ao placebo, determinou um aumento significativo do tempo de sobrevida livre da progressão da doença, 9,2 versus 4,2 meses respectivamente. Naqueles pacientes que não haviam recebido outro tratamento prévio para câncer renal avançado e/ou metastático, o resultado de pazopanibe foi ainda melhor, determinando um tempo de sobrevida livre de progressão de 11 meses, comparado ao placebo que foi de 2,8 meses. Os autores do estudo concluíram que o medicamento é capaz de reduzir a progressão de um tumor ou o risco de morte em 54% se comparado ao



placebo e a taxa de resposta global para pacientes tratados com pazopanibe foi de 35%.

Em um outro estudo randomizado fase III publicado no *New England Journal of Medicine* em 2013 comparou-se a eficácia e segurança do pazopanibe e sunitinibe como terapia de primeira linha. Foram randomizados 1110 pacientes com câncer renal metastático para receber uma dose contínua de pazopanibe(800mg/dia)(557 pacientes) ou sunitinibe em ciclos de 6 semanas (50 mg/dia por 4 semanas seguidos por 2 semanas sem tratamento)(553 pacientes). O objetivo primário era o tempo de sobrevida livre da progressão da doença avaliado por revisão independente e o estudo foi enfatizado para demonstrar a não inferioridade do pazopanibe versus o sunitinibe. Os objetivos secundários incluíram a sobrevida global, segurança e qualidade de vida. Pazopanibe e sunitinibe têm eficácia semelhante mas a segurança e qualidade de vida favorecem o pazopanibe como pode-se observar dentre as conclusões apresentadas no estudo.

##### 5) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Através da Portaria Nº 1.440, de 16 de Dezembro de 2014 que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados as recomendações na doença metastática:

A **nefrectomia radical** é o tratamento inicial recomendado.

**Radioterapia externa** pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor tumoral e sangramento urinário, e na palição de metástases óssea ou cerebral.

**A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferon alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo eu tensiolimo). O alfa interferon é fornecido pelo SUS.**

Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice



terapêutico para anti-angiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferona, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide segundo diretriz do Ministério da Saúde.

#### 6) Sobre a liberação pela ANVISA

O medicamento pazopanibe, Votrient®, da GlaxoSmithKline® (GSK) e Novartis®, tem aprovação pela ANVISA para o tratamento de pacientes com carcinoma de células renais (CCR).

#### 7) Sobre a incorporação pela CONITEC

Não há até o momento, nenhum relatório de recomendação do uso de pazopanibe (Votrient®) no tratamento do câncer renal avançado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. (CONITEC)

#### 8) Do fornecimento da medicação pelo SUS

O medicamento pazopanibe (Votrient®) não é fornecido pelo SUS nem faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017)

#### 9) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público

Existe uma Diretriz publicada em 2014 nos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde:

Recomendações quanto ao Carcinoma de Células Renais/Doença metastática:

“A nefrectomia radical é o tratamento inicial recomendado (exceto em casos de paciente sem condições clínicas para o procedimento cirúrgico), pois contribui para o controle de sintomas, como dor lombar e sangramento urinário, além de estar associada a maior sobrevida. A ressecção precoce de metástase(s) a distância é recomendável, nos casos de lesão única ou com acometimento pulmonar oligometastático exclusivo.

Não há indicação clínica de tratamento sistêmico com finalidade adjuvante quando houve a remoção completa das lesões clínicas (ressecção cirúrgica R0).

Radioterapia externa pode ser empregada para controle de sintomas locais, como dor tumoral e sangramento urinário, e na palição de metástases óssea ou cerebral.



**O câncer renal metastático irressecável é uma doença incurável, sendo um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. Estudos clínicos demonstram respostas objetivas parciais em menos de 10% dos pacientes tratados com diferentes medicamentos, isoladamente ou em associação.**

Pacientes com prognóstico favorável ou intermediário, sem metástases cerebrais, sem eventos cardiovasculares recentes e com capacidade funcional adequada (ECOG 0-2), são candidatos a quimioterapia paliativa, modalidade de tratamento que pode produzir controle temporário da doença para alguns doentes.

A quimioterapia paliativa do câncer renal pode ser realizada com citocinas (interferona alfa e interleucina-2), citotóxicos (5-fluoruracil, capecitabina, doxorubicina, gencitabina e vinblastina), antiangiogênicos (sunitinibe, sorafenibe, **pazopanibe** e bevacizumabe) e inibidores da via de sinalização mTOR (everolimo e tensirolimo). Inexistem estudos comparativos diretos que permitam asseverar em definitivo a eficácia de cada uma dos medicamentos disponíveis de quimioterapia paliativa, havendo apenas indicação de maior índice terapêutico para antiangiogênicos ou inibidores mTOR frente ao uso de placebo ou interferon, a um custo elevado para os sistemas de saúde, e para quimioterapia citotóxica no câncer renal com diferenciação sarcomatoide.

O perfil de toxicidade e segurança da quimioterapia com citocinas e citotóxicos, em uso isolado ou em associações, é bastante conhecido pelo longo tempo em uso na medicina. Durante o uso da interferona, quase todos os pacientes experimentam pelo menos um efeito colateral, na maioria das vezes de intensidade leve a moderada e que diminui de intensidade com o uso contínuo, mas a suspensão do tratamento devido a efeitos colaterais pode ser necessária em até 24% dos pacientes.

Sintomas “gripais” são os efeitos colaterais mais comuns (febre, calafrios, fadiga, dor de cabeça, artralgia e mialgia) e outros sintomas podem incluir fadiga persistente durante todo o tratamento, tontura, depressão, hipotensão arterial e alterações oculares (retinopatia, hemorragia da retina, obstrução arterial ou venosa retiniana). O uso de interleucina-2 está associado à ocorrência de síndrome do extravasamento capilar, que tipicamente começa logo após o início do tratamento, e é caracterizada por uma perda de tônus vascular e extravasamento de proteínas do plasma e fluido para dentro do espaço extravascular, resultando em hipotensão e má perfusão dos órgãos internos, condições que podem resultar em eventos adversos potencialmente fatais: arritmias cardíacas (supraventriculares e ventriculares), angina, infarto do miocárdio, insuficiência respiratória exigindo ventilação mecânica, hemorragia ou infarto gastrointestinal, insuficiência renal, anasarca e alterações do estado mental.

Medicamentos antiangiogênicos estão relacionados a risco aumentado de eventos adversos gastrintestinais (mucosite, diarreia, vômito), cardiovasculares (hipertensão arterial, trombose arterial, isquemia cardíaca, insuficiência cardíaca), insuficiência renal, hematológicos (anemia, neutropenia e trombocitopenia), sangramentos, dermatológicos (síndrome pé-mão), hepatotoxicidade e eventos



adversos fatais. Por sua vez, os inibidores mTOR associam-se a maior risco de infecções, toxicidade pulmonar e eventos adversos fatais.

Os pacientes com carcinoma de células claras metastático refratário ao tratamento inicial, que mantenham boa capacidade funcional (escore de Karnofsky acima de 80%) e funções renal e hepática normais podem ser candidatos a quimioterapia com medicamento de outra classe terapêutica, até nova progressão da doença, mas não há evidência conclusiva de que o tratamento resulte na diminuição de sintomas.”

### 10) Custo da medicação

	Tabela de preços da medicação				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
<b>Votrient®</b> <b>200mg</b> <b>Cx com 30comp</b>	R\$ 1.955,53	R\$ 2.703,41	R\$ 2.384,79	R\$ 9.539,16	R\$ 114.469,92
<b>PF:</b> Preço de fábrica <b>PMC:</b> preço máximo ao consumidor <b>PMG:</b> preço máximo ao governo					

### 11) Conclusões

O câncer renal metastático irresssecável é uma doença incurável, sendo um dos tumores sólidos mais resistentes à quimioterapia. O Ministério da Saúde através de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais de 2014 recomenda o uso de quimioterapia paliativa dentre outros na doença metastática do câncer renal. O **Votrient®** é um medicamento que contém a substância ativa pazopanibe e está indicado para o tratamento de





pacientes adultos com carcinoma renal avançado. Está disponível na forma de comprimidos (200mg e 400mg). Votrient® foi mais eficaz do que o placebo no tratamento de doentes com carcinoma das células renais avançado. Em média, os doentes que tomaram o Votrient® viveram 9,2 meses sem progressão da doença, comparativamente a 4,2 meses nos doentes que receberam o placebo. Em todos os estudos, o principal parâmetro de eficácia foi a sobrevivência sem progressão (o tempo que os doentes viveram sem agravamento da doença). O medicamento tem aprovação pela ANVISA, não é disponibilizado pelo SUS e não faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017). O custo anual médio do uso de Votrient® 800mg ao dia é de R\$114.469,92.

## 12) Referências

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministério da Saúde. Recomendações quanto ao Carcinoma de Células Renais/Doença Metastática. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014.

Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1061-8.

Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49: 1287-96.

Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 722-31.

Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370: 1769-70.



Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. Toni K. Choueiri, M.D., and Robert J. Motzer, M.D. N Engl J Med 2017;376:354-66.

Daniel Luiz Gimenes. Editorial. Revista Brasileira de Oncologia Clínica. Vol. 8, nº 29, julho, agosto, setembro, 2012.

PRINCÍPIO ATIVO: CLORIDRATO DE PAZOPANIBE em Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO Atualizada em 21/07/2017

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017.