



NOTA TÉCNICA NÚMERO 57

Solicitante: M Juíza ANA CLEYDE VIANA DE SOUZA

Juíza de Direito Titular da 14ª Vara da Fazenda Pública da Comarca de Fortaleza

Número do processo:

0178093-47.2017.8.06.0001

Data: 26/10/2017

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

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

Contato: (85) 98529-2925/996545559 (Yury Trindade) – (85) 99689-0669 (Maria Andreína)

nat.ceara@tjce.jus.br



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de uma paciente F.M. de Almeida, 53 anos com câncer de células claras em rim direito (CID C64: neoplasia maligna do rim, exceto pelve renal) submetida à Nefrectomia radical em 2015.

Em 2016 houve recidiva do tumor com acometimento de linfonodos retroperitoneais e ossos.

Solicitado o medicamento Votrient® 400mg 01cp duas vezes ao dia, por via oral, por 2 ciclos (2 caixas) até reavaliação clínica e conduta a seguir pelo oncologista.

2) Considerações teóricas

O câncer de rim é também conhecido como hipernefroma ou adenocarcinoma renal.

Seu tipo mais frequentemente diagnosticado, em cerca de 85% dos tumores renais, é o câncer renal de células claras.

O tumor renal responde de forma muito ruim aos tratamentos quimioterápicos.

As opções existentes como imunoterapia com interferon ou interleucina têm respostas modestas e alta toxicidade.

Recentemente as drogas inibidoras da angiogênese têm demonstrado índices de resposta promissores e consideradas como opção terapêutica principal em pacientes com doença metastática.

3) Eficácia do medicamento

Votrient® é um medicamento que contém o princípio ativo pazopanibe. É disponível na forma de comprimidos de 200 mg e 400 mg.

Votrient® é usado para tratar o carcinoma de células renais avançado em pacientes que não receberam nenhum tratamento prévio ou nos que já



foram tratados previamente para a doença avançada (o cancer já disseminado) com medicamentos antineoplásicos.

O mecanismo de ação da substância pazopanibe, um inibidor da proteína quinase, consiste em bloquear algumas enzimas específicas (proteínas quinases). Essas enzimas podem ser encontradas em alguns receptores de superfície das células que são envolvidas no crescimento e disseminação das células neoplásicas como 'VEGFR', 'PDGFR' and 'KIT'. Através do bloqueio dessas enzimas o medicamento pode reduzir o tamanho e disseminação do câncer.

O perfil de segurança do Votrient® é considerado aceitável e geralmente tratável.

Os efeitos colaterais mais comuns com Votrient® (vistos em mais de 1 paciente em cada 10) incluem: apetite reduzido, disgeusia (distúrbio do gosto), elevação da pressão arterial, diarreia, náuseas, vômitos, dor, alterações da cor do cabelo, fadiga, hipopigmentação da pele, rash esfoliativo, cefaléia, estomatite, aumento de certas enzimas hepáticas no sangue e diminuição do peso.

Votrient® não deve ser usado em pacientes hipersensíveis (alérgicos) ao pazopanibe ou qualquer outros ingredientes.

Foi aprovado pela Comissão Européia (*European Medicines Agency*) de forma condicional em 2010 e de forma plena em 1 de julho de 2013 para uso na União Européia.

Votrient® por GlaxoSmithKline foi aprovado em 19 de Outubro de 2009 pela Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (FDA), agência reguladora do *U.S. Department of Health and Human Services* para o tratamento de pacientes com carcinoma renal avançado.

4) Evidências científicas

O medicamento foi comparado com placebo em um estudo principal envolvendo 435 pacientes com carcinoma de células renais avançado, alguns dos quais já haviam sido previamente tratados com citocinas.

A principal medida de eficácia foi o tempo de sobrevida livre de progressão da doença, ou seja, por quanto tempo os pacientes viveram sem suas doenças piorarem.

O estudo demonstrou que Votrient® foi mais efetivo do que placebo em tratar o carcinoma de células renais avançado. Em média os pacientes que



tomaram Votrient viveram 9,2 meses sem suas doenças piorarem, comparado com 4,2 meses dos pacientes que tomaram placebo.

O estudo demonstrou que o medicamento é capaz de reduzir a progressão de um tumor ou risco de morte em 54% se comparado ao placebo e a taxa de resposta global para pacientes tratados com pazopanibe foi de 35%.

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 e tivozin). 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 interferon, 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 com 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 irresssecável 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 (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 e temsirolimo). 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 interferon, 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 à 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 do medicamento

	Tabela de preços do Votrient®				
	PF	PMC ICMS 0%	PMG	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento
Votrient® 200mg Cx com 30comp	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	1.955,53	2.703,41	2.384,79	9.539,16	114.469,92

PF: Preço de fábrica **PMC:** preço máximo ao consumidor **PMG:** 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 das 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 medicamento pazopanibe (VOTRIENT®) possui registro na ANVISA desde 2011, não é fornecido pelo SUS nem faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2017).

O pazopanibe possui eficácia e segurança comprovadas para o tratamento do câncer de células renais avançado em pacientes que não receberam nenhum tratamento prévio ou nos que já foram tratados previamente para a doença avançada com medicamentos antineoplásicos e cirurgia (nefrectomia) como o caso em questão.

Em um estudo principal demonstrou-se que Votrient® foi mais efetivo do que placebo em tratar o carcinoma de células renais avançado. Em média os pacientes que tomaram Votrient tiveram um tempo de sobrevida livre de progressão da doença de 9,2 meses, comparado com 4,2 meses dos pacientes que tomaram placebo.



Em relação à existência de algum outro medicamento já fornecido gratuitamente pelo SUS capaz de tratar a enfermidade da paciente, encontra-se respondido no item cinco conforme Portaria Nº 1.440, de 16 de Dezembro de 2014 que aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais e as recomendações na doença metastática que devem ser utilizadas pelas Secretarias de Saúde dos Estados.

O quadro de saúde da Autora, neoplasia renal avançada com metástases ósseas e comprometimento linfonodal retroperitoneal é condizente com o tratamento que tem sido administrado pelo receituário de fls.15 do anexo do processo.

Estima-se um custo anual do medicamento pleiteado de R\$114.469,92.

12) Referências

Votrient®. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda.../>

Votrient®. European Medicines Agency. EMA/445271/2012.
EMA/H/C/001141. ema.europa.eu/Find medicine/Human
medicines/European public assessment reports.

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, nº29, 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.