Nota Técnica 177045

Data de conclusão: 07/11/2023 17:09:27

Paciente

Idade: 24 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Velho/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 2ª Vara da Fazenda Pública de Porto Velho

Tecnologia 177045

CID: C49.9 - Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e tecidos moles, não especificados

Diagnóstico: Neopl malig tec conjuntivo e tec moles NE

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: CLORIDRATO DE PAZOPANIBE

Via de administração: via oral

Posologia: pazopanibe 400mg tomar 2 comprimidos 1 x ao dia.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAZOPANIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, existe a possibilidade de tratamento com quimioterapia citotóxica com medicações tais como doxorrubicina em combinação ou não com dacarbazina e metotrexate em combinação com vinorelbina ou vinblastina.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAZOPANIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAZOPANIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAZOPANIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O pazopanibe é um inibidor de múltiplas tirosina-quinases, ativo contra receptores de VEGF, PDGF e c-kit, que são importantes para a sinalização da angiogênese tumoral (16). Dessa forma, sua atividade tumoral ocorre por diminuição da vascularização tumoral, diminuindo a sobrevivência e o crescimento de células malignas.
Estudo multicêntrico randomizado aberto de fase II (DESMOPAZ), descrito pelos autores como "não comparativo" , randomizou 72 pacientes na razão de 2:1 com tumores desmoides progressivos para tratamento com pazopanibe 800 mg diariamente ou quimioterapia com metotrexato intravenoso (30 mg/m²) em associação com vimblastina (5 mg/m²) administrado semanalmente por seis meses, depois a cada duas semanas por mais seis meses (12). Após mediana de acompanhamento de aproximadamente 23 meses, 46 pacientes do grupo do pazopanibe e 20 pacientes do grupo metotrexato e vimblastina foram avaliados - cabe considerar que apenas 30 pacientes (cerca de 41%) completaram um ano de tratamento. Na análise de seis meses de seguimento, 83,7% [Intervalo de confiança de 95% (IC95%) de 69,3 a 93,2] dos pacientes no grupo pazopanibe não apresentaram progressão, em comparação com 45% (IC95% de 23,1 a 68,5) no grupo metotrexato e vimblastina. Porém, na análise de um e de dois anos não houve diferença entre os grupos: no grupo pazopanibe, a sobrevida livre de progressão em 1 ano foi de 85,6% [IC95% 70,7 a 93,2] e de 67,2% [IC 95% 49,0–81,9] em dois anos; no grupo metotrexato-vinblastina, foi de 79,0% [IC 95% 53,2–91,5] em ambos os tempos. A sobrevida global mediana não foi alcançada em nenhum dos grupos. A sobrevida global em 2 anos, 3 anos e 4 anos foi a mesma no grupo pazopanibe (97,3%, IC95% 82,3 a 99,6) e 100% (IC95% não aplicável) no grupo metotrexano-vinblastina, respectivamente.
Os eventos adversos relacionados ao tratamento de grau ≥3 incluíram hipertensão e diarreia com pazopanibe e neutropenia e aumento de transaminases com quimioterapia, porém as taxas de alteração de dose devido à toxicidade foram semelhantes em ambos os braços de tratamento (73 versus 77 por cento).
Apesar das afirmações em laudo médico constante no processo, não encontramos evidência de diferença em sobrevida global em favor do tratamento pleiteado, e não foram encontrados estudos de fase III ou estudos com outras comparações. O único estudo referenciado no processo é o acima descrito.
Os tumores desmóides são neoplasias benignas e com taxas significativas de regressão espontânea ou parada de crescimento. Seu crescimento, quando ocorre, por vezes é indolente. Nesse aspecto esta é uma doença em que a vigilância ativa não é considerada má prática médica e geralmente é recomendada por diversas entidades médicas (17), bem como uso de ferramentas de auxílio para tomada de decisões médicas (18). Revisões sobre esse cenário clínico citam que "não há diretrizes baseadas em evidências ou consenso quanto à escolha apropriada do agente para terapia sistêmica" (18), e citam entre as opções quimioterapia padrão, quimioterapia de baixa dose, e terapia direcionada com TKIs sem mencionar superioridade de alguma dessas opções sobre as outras (19).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
CLORIDRATO	DE400 MG COM REV13		R$ 10.406,71	R$ 135.287,23

PAZOPANIBE CT FR PLAS OPC
X 60

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17,5%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = 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 nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O pazopanibe é comercializado, no Brasil, pela farmacêutica Novartis Biociências S.A., sob o nome comercial Votrient®, disponível na forma farmacêutica de comprimidos revestidos nas concentrações de 200 e 400 mg e com apresentação de caixas com 30 e 60 comprimidos. Em consulta à tabela CMED, no site da ANVISA, em setembro de 2023, e com os dados da prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando os custos de um ano de uso.

Não existem avaliações econômicas do uso de pazopanibe para o tratamento de tumores desmóides, seja no cenário nacional ou internacional.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: potencial aumento de sobrevida livre de progressão em seis meses; sem diferença na sobrevida livre de progressão a partir de um ano. Sem evidência de diferença sobre outros desfechos.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: CLORIDRATO DE PAZOPANIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente cabe ressaltar que está disponível apenas estudo de fase II sobre o tratamento sistêmico do tumor desmóide com pazopanibe, e dessa forma os potenciais benefícios do fármaco pleiteada não podem ser adequadamente mensurados; os resultados do estudos apenas apontam uma possível nova terapia a ser investigada em estudos de fase III com maior poder estatístico. Ainda, neste único estudo disponível, os resultados apenas podem ser considerados favoráveis à terapia com pazopanibe na análise de sobrevida livre de progressão em seis meses; não houve diferença na sobrevida livre de progressão em um ou em dois anos, e tampouco qualquer diferença em sobrevida global. Revisões recentes sobre o tema não indicam uma alternativa de tratamento sistêmico como superior às demais.

Assim, apesar de compreendermos a busca da equipe por alguma nova tentativa de tratamento de caso paliativo em paciente jovem - em que pese a consideração de que os tumores desmóides são neoplasias consideradas indolentes, com taxas significativas de regressão espontânea ou parada de crescimento - entendemos que não se justifica o uso de terapia de alto custo frente à frágil evidência disponível e à incerteza sobre o real benefício clínico da terapia proposta. Ressaltamos a imprescindibilidade da consideração de questões de custo-efetividade e impacto orçamentário, não só na definição de política de saúde pública mas também em decisões individuais, sob risco de inadvertidamente prover atendimento privilegiado, com recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que, mesmo em países ricos, são finitos e possuem destinações orçamentárias específicas com pouca

margem de realocação, e cuja destinação inadequada pode acarretar prejuízos à toda população assistida pelo SUS.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: Reitamo JJ, Häyry P, Nykyri E, Saxén E. The desmoid tumor. I. Incidence, sex-, age- and anatomical distribution in the Finnish population. Am J Clin Pathol. junho de 1982;77(6):665–73.
2. Mankin HJ, Hornicek FJ, Springfield DS. Extra-abdominal desmoid tumors: a report of 234 cases. J Surg Oncol. 1o de outubro de 2010;102(5):380–4.
3. Gounder MM, Maddux L, Paty J, Atkinson TM. Prospective development of a patient-reported outcomes instrument for desmoid tumors or aggressive fibromatosis. Cancer. 1o de fevereiro de 2020;126(3):531–9.
4. Church JM. Mucosal ischemia caused by desmoid tumors in patients with familial adenomatous polyposis: report of four cases. Dis Colon Rectum. maio de 1998;41(5):661–3.
5. Sagar PM, Möslein G, Dozois RR. Management of desmoid tumors in patients after ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum. novembro de 1998;41(11):1350–5; discussion 1355-1356.
6. Penna C, Tiret E, Parc R, Sfairi A, Kartheuser A, Hannoun L, et al. Operation and abdominal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. Surg Gynecol Obstet. setembro de 1993;177(3):263–8.
7. Schlemmer M. Desmoid tumors and deep fibromatoses. Hematol Oncol Clin North Am. junho de 2005;19(3):565–71, vii–viii.
8. Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. Br J Surg. setembro de 1999;86(9):1185–9.
9. Heiskanen I, Järvinen HJ. Occurrence of desmoid tumours in familial adenomatous polyposis and results of treatment. Int J Colorectal Dis. 1996;11(4):157–62.
10. Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, Krush AJ, Offerhaus GJ, Booker SV, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. Gut. março de 1994;35(3):377–81.
11. Patel SR, Evans HL, Benjamin RS. Combination chemotherapy in adult desmoid tumors. Cancer. 1o de dezembro de 1993;72(11):3244–7.
12. Toulmonde M, Pulido M, Ray-Coquard I, Andre T, Isambert N, Chevreau C, et al. Pazopanib or methotrexate-vinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. setembro de 2019;20(9):1263–72.
13. Weiss AJ, Horowitz S, Lackman RD. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. Am J Clin Oncol. abril de 1999;22(2):193–5.
14. Azzarelli A, Gronchi A, Bertulli R, Tesoro JD, Baratti D, Pennacchioli E, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer. 1o de setembro de 2001;92(5):1259–64.
15. Seiter K, Kemeny N. Successful treatment of a desmoid tumor with doxorubicin. Cancer. 1o de abril de 1993;71(7):2242–4.
16. Drugbank [Internet]. 2020. Pazopanib. Disponível em: https://www.drugbank.ca/drugs/DB06589
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Soft Tissue Sarcoma [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf

18. Ravi V, Patel SR. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate. [citado 25 de abril de 2023]. Desmoid tumors: Systemic therapy. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/desmoid-tumors-systemic-therapy
19. Napolitano A, Mazzocca A, Spalato Ceruso M, Minelli A, Baldo F, Badalamenti G, et al. Recent Advances in Desmoid Tumor Therapy. Cancers. 1o de agosto de 2020;12(8):2135.

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo informações disponíveis em processo, trata-se de paciente de 22 anos com diagnóstico de tumor desmóide. Realizou ressecções de massas já recidivadas entre 2018 e 2021, previamente ao início do atendimento no hospital no qual segue tratamento atualmente. Em julho de 2021 recebeu tamoxifeno + AINE (anti-inflamatórios não esteroides); em agosto do mesmo ano apresentou progressão clínica e radiológica, tendo então recebido radioterapia; em dezembro houve nova progressão, recebendo então doxorrubicina, que foi mantida até fevereiro de 2022, quando foi suspensa por nova progressão da doença. Nesse cenário - tumor desmóide recidivado, com múltiplas lesões, irreversível, visando tratamento paliativo - pleiteia recebimento do fármaco Pazopanibe, até óbito ou progressão da doença.
Os tumores desmoides são neoplasias benignas raras, de etiologia desconhecida, representando aproximadamente 0,03% de todas as neoplasias e menos de 3% de todos os tumores de tecidos moles. A incidência estimada na população geral é de 3 a 4 por milhão de habitantes por ano (1). Eles são assim denominados em decorrências da palavra grega “desmos”, que significa banda ou tendão, e foi aplicado pela primeira vez em 1800 para descrever tumores com essa consistência. Esses tumores também podem ser denominados de fibromatose agressiva, fibromatose musculoaponeurótica profunda ou fibrossarcoma grau I do tipo desmóide. Eles são localmente agressivos com alta taxa de recorrência, porém sem potencial para gerar metástases. Suas complicações, que podem ser fatais, geralmente decorrem de destruição de estruturas e/ou órgãos vitais próximos ao tumor. Complicações deste nível estão principalmente relacionadas a pacientes portadores de síndrome de polipose adenomatosa familiar, onde esta doença é responsável por 9 a 11% das mortes.
Estes tumores afetam mais comumente indivíduos entre 15 e 60 anos e são raros em jovens ou em adultos mais velhos. Eles são mais comuns em mulheres do que em homens (2), sem predileção racial ou étnica. Os tumores desmóides possuem curso clínico altamente variável, com lesões que podem variar em espectro desde aquelas com caráter estável ou regressão espontânea e aquelas com crescimento lento ou rapidamente progressivo. As lesões possuem propensão variável a recidivar após a terapia definitiva. Identificar as aberrações moleculares que predizem o curso clínico pode ser muito útil do ponto de vista terapêutico e é um assunto de investigação ativa.
A apresentação clínica geralmente se dá como uma massa indolor ou minimamente dolorosa de crescimento lento, que pode surgir em praticamente qualquer local do corpo, podendo inclusive ser multifocais. Os tumores desmoides intra-abdominais podem estar acompanhados de sintomas como náusea, saciedade precoce (3), obstrução intestinal, isquemia intestinal ou deterioração funcional em uma anastomose ileoanal (tipicamente em um paciente que foi submetido a colectomia por PAF (4–6). Nos casos relacionados com PAF a localização mais comum é a abdominal e nos casos sem relação, as áreas mais comumente envolvidas são a cintura escapular, região quadril-nádega e extremidades, onde a localização geralmente é profunda nos músculos ou ao longo dos planos fasciais (7).

A taxa de sobrevida livre de progressão em cinco anos é estimada em 50% para aqueles pacientes que não são submetidos a nenhum tipo de tratamento (8). Em um estudo de 27 pacientes com tumores desmóides esporádicos recém-diagnosticados foi proposto acompanhamento com vigilância ativa ou algum tipo de tratamento (9); após mediana de acompanhamento de 52 meses, apenas 6 pacientes apresentaram progressão de doença (22%), 16 pacientes apresentaram doença estável e 5 tiveram regressão espontânea do tumor. Outro estudo com 102 pacientes com tumores desmóides primários da parede abdominal que foram apenas observados encontrou regressão espontânea das lesões em 29 pacientes após mediana de acompanhamento de 32 meses (10).

Os fatores relacionados a recorrência da doença são o local anatômico da doença, tamanho da doença (maiores de 7 cm), sexo femino e idade menor que 37 anos. Os tumores da extremidade têm o pior prognóstico e a localização da doença é o principal fator levado em conta no seu manejo, que geralmente conta com tratamento multimodal consistindo de cirurgia, radioterapia e tratamentos sistêmicos. Diversos regimes quimioterápicos são propostos quando a opção é por tratamento sistêmico (11–15).