

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Pazopanib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5295126	Votrient	30 unidades/comprimidos revestidos por película/ 200 mg	*	*	Glaxo Group Limited
5295134	Votrient	60 unidades/comprimidos revestidos por película/ 400 mg	*	*	Glaxo Group Limited

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data de autorização de utilização: 09/05/2014

Duração da autorização de utilização – 2 anos

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita, alínea c) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores - Citotóxicos - Inibidores das tirosinacinas.

Código ATC: L01XE11 PAZOPANIB

Indicações Terapêuticas constantes do RCM: **Votrient** é indicado no tratamento de primeira-linha do Carcinoma de Células Renais (CCR) avançado e para doentes previamente tratados com citocinas para doença avançada. **Votrient** é indicado no tratamento de doente adultos com subtipos seletivos de Sarcoma dos Tecidos Moles (STM) avançado, que tenham sido previamente tratados com quimioterapia para doença metastática ou que tenham progredido no período de 12 meses após terapêutica (neo) adjuvante. A eficácia e a segurança foram estabelecidas apenas em determinados subtipos de tumor histológico do STM.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - **Votrient** é indicado no tratamento de doente adultos com subtipos seletivos de Sarcoma dos Tecidos Moles (STM) avançado, que tenham sido previamente tratados com quimioterapia para doença metastática ou que tenham progredido no período de 12 meses após terapêutica (neo) adjuvante. A eficácia e a segurança foram estabelecidas apenas em determinados subtipos de tumor histológico do STM.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - **Votrient** é indicado no tratamento de doente adultos com subtipos seletivos de Sarcoma dos Tecidos Moles (STM) avançado, que tenham sido previamente tratados com quimioterapia para doença metastática ou que tenham progredido no período de 12 meses após terapêutica (neo) adjuvante. A eficácia e a segurança foram estabelecidas apenas em determinados subtipos de tumor histológico do STM.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [Infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O medicamento Pazopanib apresenta equivalência terapêutica em relação ao medicamento comparador, DCI – Trabectedina.

O tratamento com este medicamento apresenta vantagem económica pois tem um custo inferior ao tratamento com o comparador.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>O pazopanib é um inibidor potente de alvo múltiplo das tirosina-cinases (TKI) dos recetores do fator de crescimento endotelial vascular (VEGFR)-1, -2 e -3, dos recetores do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR)-α e -β, e do recetor do fator das células estaminais (c-KIT), com valores de IC50 de 10, 30, 47, 71, 84 e 74 nM, respetivamente, para administração oral. Em estudos pré-clínicos, o pazopanib inibiu de forma dose-dependente a autofosforilação induzida por ligando dos recetores VEGFR-2, c-Kit e PDGFR- β , em células. <i>In vivo</i>, o pazopanib inibiu a fosforilação VEGF-induzida do VEGFR-2 em pulmões de rato, a angiogénese em vários modelos animais, e o crescimento de múltiplos tumores xenografos humanos em ratinhos.</p> <p>O medicamento destina-se aos seguintes tumores (aqueles elegíveis para o ensaio confirmatório): Fibroblástico (fibrossarcoma no adulto, mixofibrossarcoma, fibrossarcoma epitelióide esclerosante, tumor fibroso solitário maligno), pseudo tumor do tipo fibrohistiocítico (histiocitoma fibroso maligno [HFM] pleomórfico, HFM de células gigantes, HFM inflamatório), leiomiossarcoma, tumor glómico maligno, músculos esqueléticos (rabdmiossarcoma pleomórfico e alveolar), vascular (hemangioendotelioma epitelióide, angiossarcoma), mal diferenciados (sinovial, epitelióide, alveolar de partes moles, de células claras, de células pequenas redondas desmoplásico, rabdióide extrarrenal, mesenquimomamaligno, de células epitelióides perivasculares [PEComa], sarcoma da íntima), excluindo condossarcoma, tumor de Ewing / tumor neuroectodérmico primitivo (PNET), tumor maligno da bainha dos nervos periféricos, sarcoma dos tecidos moles indiferenciado não específico (NOS) e outros tipos de sarcoma (não listados como não elegíveis). Eram não elegíveis: Sarcoma adipocitário (todos os subtipos), todos os rbdmiossarcomas que não sejam alveolar ou pleomórfico, condossarcoma, osteossarcoma, tumor de Ewing / PNET, tumores do estroma gastrointestinal (GIST), dermatofibrosarcoma protuberans, sarcoma miofibroblástico inflamatório, mesotelioma maligno e tumor mesodérmico misto do útero.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador</p>	<p>Trabectedina + (pó para concentrado para solução para perfusão, 0.25 mg e 1 mg,</p>

selecionado	<p>1 frasco para injetáveis).</p> <p>A Trabectedina está indicada para o tratamento de doentes adultos com sarcoma avançado dos tecidos moles, após insucesso das antraciclinas e ifosfamida, ou de doentes a quem não convenha receber estes agentes. Os dados de eficácia baseiam-se principalmente em doentes com lipossarcoma e leiomiossarcoma. É o único medicamento aprovado para segunda linha ou mais no sarcoma dos tecidos moles, ou seja, com sobreposição de indicações terapêuticas. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>O Pazopanib possui eficácia idêntica em relação ao comparador Trabectedina no sarcoma dos tecidos moles estudados, o que significa haver um possível efeito <i>rebound</i> de morte com a suspensão do tratamento ao se perceber a progressão de doença. Apresenta idênticas limitações ao uso como a trabectedina, isto é apenas deve ser utilizado em hospitais que tenham consultas multidisciplinares de sarcomas deixando ao critério do corpo técnico de cada hospital reconhecer sobre a própria capacidade de reunião das condições necessárias no que se refere à decisão de utilização do referido medicamento.</p> <p>Desta forma, o Pazopanib é um medicamento que apresenta equivalência terapêutica em relação ao seu comparador, nas indicações aprovadas.</p>

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Custo por tratamento de Pazopanib <i>versus</i> custo por tratamento de Trabectedina
Tipo de análise	Análise de minimização de custos
Vantagem económica	O custo por tratamento de Pazopanib é inferior ao custo por tratamento de Trabectedina.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no n.º 11 do art. 4.º e no art. 5.º, do Decreto-Lei n.º 195/2006, de 3 de outubro, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento Votrient
2. Resumo das características do medicamento Yondelis

3. European Public Assessment Report do medicamento Votrient
4. European Public Assessment Report do medicamento Yondelis
5. Tap, William, P, Sandra e D'Angelo. Soft Tissue Sarcomas. www.clinicaloptions.com. [Online] 27 de 6 de 2012 : https://www.clinicaloptions.com/inPractice/Oncology/Sarcomas/ch32_Sarcoma-Soft_Tissue.
6. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. Ducimetière, F e al, et. 8, s.l. : PLoS One, 2011, Vol. 6. e20294.
7. Reuniões de reflexão da Revista Portuguesa de Farmacoterapia - Abordagem Terapêuticas em Sarcomas. Revista Portuguesa de Farmacoterapia. 44-46, Leiria: Revista Portuguesa de Farmacoterapia, 2012, Vol. 4
8. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO - Sarcoma Network working group. vii93-99, s.l. : Annals of Oncology, 2012, Vol. 23 (supplement 7).
9. Pazopanib, a multikinase angiogenesis inhibitor, in patients with relapsed or refractory advanced soft tissue sarcoma: a phase II study from EORTC soft tissue and bone sarcoma group (EORTC study 62043). Sleifer, S. e al, et. 9, s.l. : Journal of Clinical Oncology, 2009, Vol. 27. 3126-32.
10. Pazopanib for the metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. van der Graaf, WTA, Blay, JY e al, et. 1879-86, s.l. : Lancet, 2012, Vol. 379.
11. National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines for Soft Tissue Sarcoma. s.l. : NCCN, 2012.
12. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results from a randomized phase II study of two different schedules. Demetri, GD e al, et. 25, s.l. : Journal of Clinical Oncology, 2009, Vol. 27 . 4188-96.