

## NOTA TÉCNICA

### IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

**SOLICITANTE:** MM. Juiz de Direito Dr. Fausto Geraldo Ferreira Filho

**PROCESSO N.º:** 50059099120228130433

**CÂMARA/VARA:** 2ª Vara Cível

**COMARCA:** Montes Claros

### I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

**REQUERENTE:** EATR

**IDADE:** 37 anos

**PEDIDO DA AÇÃO:** Levomalato de Cabozantinibe 60 mg

**DOENÇA(S) INFORMADA(S):** C 49 – Sarcoma de Ewing

**FINALIDADE / INDICAÇÃO:** Como opção de terapêutica sistêmica paliativa, para o tratamento de Sarcoma de Ewing

**REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL:** CRMSP 170446

**NÚMERO DA SOLICITAÇÃO:** 2022.0002740

### II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Apresentar parecer técnico sobre a eficácia do medicamento Cabozantinibe 60 mg para o tratamento de Sarcoma de Ewing ou Osteosarcoma.

### III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de Sarcoma de Ewing estabelecido em outubro de 2016, inicialmente submetida a ressecção cirúrgica com margens negativas em novembro/2016, seguida de terapia adjuvante realizada entre janeiro/2017 a fevereiro/2018.

Em abril/2021 foi identificada recidiva da doença, sendo a paciente novamente submetida a tratamento cirúrgico acompanhado de quimioterapia, evoluindo porém, com progressão da doença, apesar dos tratamentos instituídos. Exames de reestadiamento realizados em fevereiro/2022, mais uma vez evidenciaram progressão da doença. Sendo no momento atual, proposto tratamento paliativo adicional com o uso de cabozantinibe 60 mg por via oral, uma vez ao dia.

Os sarcomas são um grupo heterogêneo de tumores sólidos raros de origem mesenquimal, representando aproximadamente 1% de todas as neoplasias malignas adultas e 15% pediátricas. Devido a essa raridade e heterogeneidade, com mais de 120 subtipos na classificação mais recente, o desenvolvimento de ensaios clínicos com poder adequado tem sido um desafio. O cenário de tratamento evoluiu pouco na última década e novas terapias são necessárias, particularmente para pacientes com doença metastática.

Embora muitos pacientes com sarcoma de Ewing recém-diagnosticado possam se tornar sobreviventes a longo prazo, a recaída continua sendo um problema clínico importante para o qual não há uma abordagem padrão. Até o momento, o fator prognóstico mais forte é o estágio no diagnóstico inicial.

O sarcoma de Ewing é um tumor que ocorre nos ossos e tecidos moles, principalmente nos ossos longos e pelve, e principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens. Desde a introdução da quimioterapia após a cirurgia, com ou sem radiação, o resultado das pessoas com sarcoma de Ewing melhorou. No entanto, o sarcoma de Ewing metastático e recidivante tem resultados ruins, e as recorrências permanecem comuns frente as novas opções de tratamento.

Nos estudos de fase 3 com a dose de 60 mg, cabozantinibe teve um perfil de segurança gerenciável com eventos adversos controlados com interrupções de dose, reduções de dose e cuidados de suporte. Eventos adversos comuns ( $\geq 25\%$ ) relatados para a dosagem de 60 mg nos estudos de fase 3 foram diminuição do apetite, diarreia, fadiga, hipertensão, náusea, eritrodisestesia palmo-plantar e vômito. Eventos adversos comuns ( $\geq 5\%$ ) de grau 3–4 foram diarreia, fadiga, hipertensão e eritrodisestesia palmo-plantar.

*“Apesar dessa terapia extensa, pelo menos um quarto dos pacientes com doença inicialmente localizada recairá após completar toda a terapia planejada. A taxa de recorrência é ainda maior para aqueles com doença inicialmente metastática, com falha do tratamento observada em 50% a 80% dos pacientes, dependendo do local das metástases. Para os pacientes nos*

*quais a recidiva é detectada, ou para aqueles poucos que não conseguem atingir uma remissão inicial, a chance de sobrevida em longo prazo é baixa”.<sup>5</sup>*

*“Além disso, não existe um manejo padrão para esse grupo de pacientes, levantando muitas dúvidas sobre a melhor forma de proceder”.<sup>5</sup>*

**Levomalato de Cabozantinibe**, é uma nova droga-alvo inibidora da tirosino-quinase de segunda geração, que age bloqueando a angiogênese (via mTOR). Inibe múltiplos receptores tirosina quinase que implicam no crescimento tumoral, na angiogênese patológica e na progressão metastática do câncer. Com isso, diminui o crescimento das células neoplásicas. O cabozantinibe inibe a atividade de uma variedade de tirosina quinases expressas em sarcomas de tecidos moles, incluindo c-MET, receptor do fator de crescimento endotelial vascular, AXL e TYRO3.

O medicamento apresenta indicação de bula para o tratamento do carcinoma de células renais avançado, e mais recentemente a ANVISA aprovou seu uso para o tratamento do câncer de fígado (hepatocarcinoma).

Atualmente há uma variedade de estratégias terapêuticas comercialmente disponíveis, incluindo o cabozantinibe, estão sendo estudadas para o tratamento de pacientes com sarcoma de Ewing recorrente. Entretanto, até o momento não é possível afirmar superioridade de uma estratégia sobre a outra. O resultado terapêutico para pacientes com sarcoma de Ewing recorrente permanece ruim, e abordagem padrão para seu manejo ainda não foi estabelecida.

Como vários alvos moleculares do cabozantinibe são de relevância potencial em sarcomas, o medicamento pode representar uma nova opção terapêutica no cenário do tumor avançado, para pacientes elegíveis, merecendo mais investigação. Estudos futuros devem ter como objetivo avaliar o cabozantinibe em subgrupos definidos por características moleculares e histológicas.

A conclusão atual é que o Cabozantinibe mostrou atividade antitumoral em pacientes com sarcoma de Ewing avançado e osteossarcoma, e que foi geralmente bem tolerado. O cabozantinibe poderá representar uma nova

opção terapêutica para o tratamento do sarcoma de Ewing, necessitando de mais investigação, infelizmente as lacunas do conhecimento ainda são grandes.

No **caso concreto**, a paciente apresenta neoplasia maligna avançada em progressão, após tratamento cirúrgico e poliquimioterapia protocolar, sem possibilidade de cura. A análise técnica da proposta de tratamento paliativo adicional para o manejo de sarcoma de Ewing recorrente avançado, identificou que até o momento, não há evidência de claro benefício com o uso do medicamento requerido. Infelizmente o medicamento não é capaz de mudar o prognóstico da paciente.

Os estudos existentes até o momento, não permitem afirmar que o medicamento requerido tenha eficácia superior às alternativas terapêuticas já instituídas. As opções de terapêutica do sarcoma, principalmente após progressão da doença são limitadas, e possuem resultado parcial e temporário, além de alto custo. Os estudos atuais mostram que os resultados para pacientes com sarcoma de Ewing recorrente permanecem ruins, e que abordagem padrão para seu manejo ainda não foi estabelecida.

Há momentos em que é preciso enfrentar com racionalidade a finitude da vida, os limites da ciência e dos recursos terapêuticos. Há momentos em que é preciso reconhecer que não é possível tratar / combater a doença, é preciso tratar o doente, proporcionando-lhe assistência oncológica integral que lhe garanta o máximo de qualidade de vida possível, dentro da perspectiva do tratamento paliativo, numa relação custo-benefício e efetividade justificável, principalmente dentro do contexto de recursos finitos na saúde suplementar e pública - SUS.

#### **IV – REFERÊNCIAS:**

- 1) Cabozantinibe em pacientes com sarcoma de Ewing avançado ou osteossarcoma (CABONE): um estudo multicêntrico, de braço único, fase 2. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32078813/>
- 2) Cabozantinibe para Sarcoma de Ewing Avançado ou Osteossarcoma. estudo francês de fase II CABONE relatado no *The Lancet Oncology*, Italiano

et al descobriram que o cabozantinib, inibidor de MET e VEGFR2, estava ativo em pacientes com sarcoma de Ewing avançado ou osteossarcoma.

<https://ascopost.com/news/march-2020/cabozantinib-for-advanced-ewing-sarcoma-or-osteosarcoma/>

3) Cabozantinibe como tratamento emergente para sarcoma. Opinião Atual em Oncologia: Julho de 2020, Volume 32, Edição 4, p. 321-331. doi: 10.1097/CCO.0000000000000644

[https://journals.lww.com/co-oncology/Fulltext/2020/07000/Cabozantinib\\_as\\_an\\_emerging\\_treatment\\_for\\_sarcoma.13.aspx?context=LatestArticles](https://journals.lww.com/co-oncology/Fulltext/2020/07000/Cabozantinib_as_an_emerging_treatment_for_sarcoma.13.aspx?context=LatestArticles)

4) Cabozantinibe em pacientes com sarcoma de Ewing avançado ou osteossarcoma (CABONE): um estudo multicêntrico, de braço único, fase 2. The Lancet. Volume 21, Issue 3, março de 2020, Páginas 446-455. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30825-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30825-3).

5) Manejo do sarcoma de Ewing recorrente: desafios e abordagens.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6441548/>

6) Novos agentes emergentes para pacientes com sarcoma de Ewing avançado: um relatório do Grupo de Oncologia Infantil (COG) New Agents for Ewing Sarcoma Task Force. Versão 1. F1000Res.2019;8: F1000 Corpo Docente Rev-493.

Publicado on-line em 15 de abril de 2019. doi:[10.12688/f1000research.18139.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.18139.1)  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6468706/>

## **V – DATA:**

28/03/2022

NATJUS – TJMG