

Nota Técnica 11242

Data de criação: 13/08/2020 09:16:20

Data de conclusão: 13/08/2020 09:19:34

Paciente

Idade:

80 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Pelotas/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Pelotas

Diagnóstico

Diagnóstico:

Carcinoma de células hepáticas.

CID:

C22.0 - Carcinoma de células hepáticas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Tomografia computadorizada de abdômen, de 25/09/19, evidenciando lesão expansiva volumosa no lobo direito do fígado e irregularidade em sigmóide sugestiva de metástase. Exame anatomopatológico, de 23/04/20, de biópsia de nódulo de lobo direito do fígado sugestivo de hepatocarcinoma. Alfa fetoproteína, de 15/04/20, elevada (69.882,4 ng/mL).

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

TOSILATO DE SORAFENIBE

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Sorafenibe 200mg, uso contínuo. Tomar 4 cp ao dia de forma contínua (até progressão de doença ou toxicidade limitante ao tratamento).

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

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

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

TOSILATO DE SORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

Quimioterapia citotóxica paliativa (5-fluorouracil e doxorrubicina) (5). Vale constar que para o tratamento oncológico via SUS não há uma lista de medicamentos disponíveis. Assume-se que o cuidado ao paciente deve ser feito de forma integral nas Unidades de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou nos Centros de Alta Complexidade em Oncologia (CACON), onde o fornecimento de medicamentos dá-se por autorização de procedimento de alta complexidade (APAC). Dessa forma, a disponibilidade de medicamentos varia conforme a localidade.

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

TOSILATO DE SORAFENIBE

Laboratório:

BAYER S.A.

Marca Comercial:

Nexavar®

Apresentação:

TOSILATO DE SORAFENIBE 200 MG COM REV CT BL AL / AL X 60

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

5.804,13

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

TOSILATO DE SORAFENIBE

Dose Diária Recomendada:

800mg/dia (4cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

TOSILATO DE SORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O sorafenibe é um medicamento de uso oral, que age inibindo receptores tirosina quinase (entre eles, o receptor do fator de crescimento epitelial ou VEGF). Tais receptores estão envolvidos na patogênese do CHC [\(7\)](#). Com isso, apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico [\(8\)](#). Também é indicado no tratamento de pacientes com carcinoma renal e com carcinoma de tireoide.

O primeiro estudo a avaliar a eficácia do sorafenibe no manejo de CHC avançado chama-se SHARP (do inglês, Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) [\(7\)](#). Trata-se de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, multinacional (21 países), duplo-cego, randomizado, com duração de 16 meses. Foram incluídos pacientes diagnosticados com CHC avançado, confirmado por exame histopatológico; sem terapia sistêmica prévia; CHC

irressecável ou progressivo após cirurgia ou terapia locorregional; ECOG PS menor ou igual a 2; Classificação Child Pugh A (naqueles com cirrose); com expectativa de vida de 12 semanas ou mais; e adequadas funções hepática, renal e hematológica. Randomizou-se 303 pacientes para grupo placebo e 297 pacientes para uso de sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia. Constatou-se aumento da sobrevida média dos pacientes randomizados para sorafenibe: 10,7 vs. 7,9 meses ($P < 0,001$). Contudo, não ocorreu diferença estatisticamente significativa no tempo para progressão clínica da doença (4,1 meses para sorafenibe vs. 4,9 meses para placebo) - ou seja, o tempo para aparecimento de sintomas. A taxa de resposta dos dois grupos também foi semelhante: no grupo sorafenibe 71% dos pacientes apresentaram doença estável e 2% dos pacientes exibiram resposta parcial, contra 67% de doença estável e 1% de resposta parcial no grupo placebo.

Paralelamente, estudo com metodologia similar ao SHARP foi realizado na região Ásia-Pacífico (China, Coréia do Sul e Taiwan) (9). Foram randomizados 226 pacientes: 150 utilizaram sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia e 76 pacientes fizeram uso de placebo. Os resultados foram semelhantes ao SHARP com aumento de sobrevida média dos pacientes: 6,5 meses para o grupo sorafenibe vs. 4,2 meses para o grupo placebo. Também, não foi encontrada diferença no tempo para progressão clínica e, quanto à análise de melhor resposta, 3,3% dos pacientes tratados com sorafenibe alcançaram resposta parcial contra 1,3% do grupo placebo. Finalmente, ambos estudos apresentam limitações importantes: foram selecionados pacientes com boa reserva hepática e sem outras doenças sistêmicas graves; o impacto em sobrevida foi marginal (cerca de 3 meses) com inúmeros efeitos adversos; não havia grupo tratamento ativo em nenhum dos dois ensaios clínicos (o grupo comparador utilizou placebo).

Metanálise em rede comparou alternativas de terapias sistêmicas para o tratamento de CHC localmente avançado (12). Foram encontrados seis ensaios clínicos randomizados, de fase III. Sorafenibe foi comparado à placebo em dois estudos (ambos descritos acima), mas também a outros quimioterápicos indisponíveis no SUS (brivanibe, sunitinibe e linifanibe). Conforme esperado, comparando com placebo, verificou-se ganho de sobrevida global (HR=0,69; 95%IC 0,58-0,84).

Efeitos adversos importantes foram descritos em ambos ensaios clínicos randomizados de fase III (7,9). No estudo SHARP, 80% dos pacientes apresentaram efeitos adversos com o uso do sorafenibe, sendo que 52% deles exibiram eventos adversos sérios (7). Os principais efeitos adversos foram lesões de pele, diarreia e perda de peso. Dentre os efeitos graves (grau 3), destaca-se a reação cutânea de mãos-pés e a diarreia. O tratamento para ambas complicações foi redução da dose e interrupção do tratamento de forma que cerca de um terço dos pacientes não conseguiu continuar no estudo. Mais recentemente, estudo prospectivo, sem intervenção e sem controle, acompanhou 147 pacientes com CHC avançado tratados com sorafenibe (13). Nos primeiros dois meses de tratamento, 146 pacientes relataram efeitos adversos; dentre eles, 143 demandaram alterações de dose. Verificou-se associação entre a ocorrência de lesões cutâneas de mãos-pés e aumento da sobrevida global ($P=0,0270$).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Desfavorável

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Constatou-se que a eficácia do sorafenibe baseia-se no resultado de dois ensaios clínicos randomizados controlados por placebo, não incluindo comparação direta com os tratamentos de suporte utilizados no SUS. Estes estudos mostraram ganho marginal em sobrevida global (cerca de três meses), sem impacto no tempo até progressão radiológica ou sintomática. Além disso, evidenciou-se uma alta chance de efeitos adversos graves (inclusive com necessidade de suspensão do tratamento).

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. [Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias \(CONITEC\). Sorafenibe para carcinoma hepatocelular \(CHC\) avançado irressecável \[Internet\]. Brasília – DF; 2018 \[citado 17 de fevereiro de 2020\]. Report No.: 368. Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf)
2. [Instituto Nacional de Câncer \(INCA\). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 \[Internet\]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>](https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer)
3. [Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Médica Bras. 2013;59\(5\):514–24.](#)
4. [Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68\(2\):723–50.](#)
5. [Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto \[Internet\]. 2012 \[citado 17 de fevereiro de 2020\]. \(Portaria Número 602\). Disponível em: \[http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Carcinoma_Figado-Adulto.pdf\]\(http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Carcinoma_Figado-Adulto.pdf\)](http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Carcinoma_Figado-Adulto.pdf)
6. [Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. Hepatology. 2010;51\(4\):1274–83.](#)
7. [Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359\(4\):378–90.](#)
8. [Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res. 2004;64\(19\):7099–109.](#)
9. [Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol. 2009;10\(1\):25–34.](#)
10. [National Institute for Health and Care Excellence. NICE Glossary \[Internet\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/glossary>](https://www.nice.org.uk/glossary)
11. [Li T, Puhan MA, Vedula SS, Singh S, Dickersin K. Network meta-analysis-highly attractive but more methodological research is needed. BMC Med. 2011;9\(1\):79.](#)
12. [Cucchetti A, Piscaglia F, Pinna AD, Djulbegovic B, Mazzotti F, Bolondi L. Efficacy and safety of systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma: a network meta-analysis of phase](#)

[III trials. Liver Cancer. 2017;6\(4\):337–48.](#)

[13. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, LLarch N, Rimola J, et al. Early dermatologic adverse events predict better outcome in HCC patients treated with sorafenib. J Hepatol. 2014;61\(2\):318–24.](#)

[14. Carmo RLML do. Análise de custo-efetividade do sorafenibe para o tratamento do carcinoma hepatocelular avançado da perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro \(SUS\). 2019.](#)

[15. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis 2003. Ed T Tan-Torres Edejer R Baltussen T Adam R Hutubessy Acharya DB Evans CJL Murray. 2017.](#)

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

Trata-se de um paciente masculino, de 79 anos de idade, diagnosticado com carcinoma hepatocelular (CHC) em abril de 2020, já localmente avançado e irressecável (estágio IIIA). Ademais, paciente apresenta cirrose hepática (classificada em Child-Pugh A). Nesse contexto, foi prescrito sorafenibe como quimioterapia paliativa de primeira linha.

O CHC é um câncer que acomete o fígado. Trata-se de uma doença rara com a prevalência de 4,6 casos a cada 100 mil pessoas no Brasil (1). Apesar de representar a quinta causa mais frequente de cânceres em homens e a sétima em mulheres, o CHC é o segundo motivo mais comum de morte por cânceres no mundo (2). Ou seja, é uma doença com alta mortalidade, especialmente se detectada em estágios mais avançados, como ocorre com a maioria dos pacientes (3,4). Nessas situações, o tratamento é paliativo e engloba diferentes estratégias (5). A escolha terapêutica depende da capacidade funcional do paciente (usualmente avaliada pela escala de Zubrod); da sua função hepática; da presença ou não de cirrose e, se presente, da sua gravidade (classificação Child-Pugh) (6). Para pacientes com CHC avançado, de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer de Fígado, o Ministério da Saúde recomenda a quimioterapia paliativa (5). Existem diversos agentes quimioterápicos avaliados nessa situação, como doxorubicina, cisplatina, 5-fluorouracil, interferon, epirrubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, em monoterapia ou associados. A quimioterapia paliativa apresenta baixa taxa de resposta (<20%) de forma que a sobrevida global é de 8 a 10 meses (1).