

Nota Técnica 26869

Data de criação: 11/02/2021 09:24:58

Data de conclusão: 11/02/2021 09:27:42

Paciente

Idade:

38 anos

Sexo:

Masculino

Cidade:

Santa Rosa/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

1ª Vara Federal de Santa Rosa

Diagnóstico

Diagnóstico:

Carcinoma de células hepáticas.

CID:

C22.0 - Carcinoma de células hepáticas

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

Exame anatomopatológico, exames de imagem e laudo médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

TOSILATO DE SORAFENIBE

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Sorafenibe 200 mg, tomar dois comprimidos (400 mg), via oral, de 12/12 horas, contínuo, por tempo indeterminado.

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?

Sim

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).

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 e, com isso, apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico (8).

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) (9). 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 irrissecável 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. Pacientes com metástases em linfonodos e em pulmões foram incluídos em proporções equivalentes entre os grupos. 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 Ásia (China, Coréia do Sul e Taiwan) (10). Também foram incluídos e randomizados 226 pacientes com

metástases à distância, para linfonodos e pulmões (150 pacientes 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.

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).

Revisão sistemática e metanálise buscou sintetizar evidências sobre opções terapêuticas para pacientes diagnosticados com CHC com invasão vascular e com metástases à distância, para linfonodos e pulmões (11). Foram encontrados quatro estudos - entre eles, os dois ensaios clínicos randomizados descritos acima e dois estudos observacionais de baixa qualidade. Constatou-se que o sorafenibe não é superior ao placebo em pacientes com metástases à distância para linfonodos e pulmões (HR 0,84; IC 95% 0,67-1,1) com nível de evidência moderado. Na mesma linha, foi realizada uma análise secundária de dados dos dois ensaios clínicos randomizados citados acima (n=827 pacientes, 448 utilizaram sorafenibe e 379 fizeram uso de placebo) com intuito de avaliar fatores prognósticos e preditores de boa resposta ao sorafenibe (12). O sorafenibe mostrou maior benefício em pacientes com doença localizada, associada à hepatite C e com baixa razão neutrófilo-linfócito.

Efeitos adversos importantes foram descritos em ambos ensaios clínicos (9,10). No estudo SHARP, 80% dos pacientes apresentaram efeitos adversos com o uso do sorafenibe, sendo que 52% deles exibiram eventos adversos sérios (9). 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 a 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:

O uso de sorafenibe como terapia sistêmica paliativa em pacientes com CHC avançado foi avaliado pela CONITEC em 2018, cujo parecer mostrou-se desfavorável à incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irressuscável em monoterapia para quimioterapia paliativa. 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).

Por fim, o medicamento possui custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Nessa linha, agências de análise de tecnologia internacionais foram desfavoráveis a sua incorporação, exceto mediante redução importante de preço.

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 [acesso em 13 de dezembro de 2020]. Report No.: 368. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. 2018.[acesso em 13 de dezembro de 2020]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-figado/profissional-de-saude>
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 [acesso em 13 de dezembro de 2020]. (Portaria Número 602). Disponível em: 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. Miyahara K, Nouse K, Yamamoto K. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in the sorafenib age. World J Gastroenterol WJG. 2014;20(15):4151.
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. 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.
10. 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.
11. Finn RS, Zhu AX, Farah W, Almasri J, Zaiem F, Prokop LJ, et al. Therapies for advanced stage hepatocellular carcinoma with macrovascular invasion or metastatic disease: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018;67(1):422–35.
12. Bruix J, Cheng A-L, Meinhardt G, Nakajima K, De Sanctis Y, Llovet J. Prognostic factors and predictors of sorafenib benefit in patients with hepatocellular carcinoma: Analysis of two phase III studies. *J Hepatol*. 2017;67(5):999–1008.
13. Reig M, Torres F, Rodriguez-Lope C, Forner A, Llach 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. Scottish Medicines Consortium. Sorafenib (Nexavar) [Internet]. 2016 [acesso em 13 de dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-resubmission-48208/>
15. The National Institute for Health and Care Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma TA 474 [Internet]. 2017 [acesso em 13 de dezembro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA474>

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de carcinoma hepatocelular (CHC) e cirrose hepática com classificação de Child Pugh A. Também informa sintomatologia apresentada pelo demandante como quadro de icterícia às custas de bilirrubina direta, perda de peso, astenia e dor hipocôndrio direito. Conforme exames de imagem, apresenta múltiplas lesões hipovasculares, as maiores medindo 8,5 cm no segmento IVb e 10,5 cm no segmento II, com invasão da confluência dos ductos hepáticos e linfadenomegalias abdominais em hilo hepático de 7,3 cm e marcador oncológico (AFP - alfa fetoproteína) superior a 60.500 ng/mL. Exame histopatológico compatível com carcinoma hepatocelular moderadamente diferenciado. Nesse contexto, como primeira linha de tratamento quimioterápico, solicita-se sorafenibe. O CHC é um câncer que acomete o fígado, com 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; da sua função hepática; da presença ou não de cirrose e, se presente, da sua gravidade (classificação Child-Pugh) (6). O Ministério da Saúde recomenda a utilização do sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) de classificação para definir conduta médica (3,5,7). Conforme os laudos médicos anexados ao processo, o caso apresenta-se em BCLC de estágio C. Para pacientes com estadiamento BCLC de estágio C, 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).