

Nota Técnica 101946

Data de conclusão: 24/10/2022 14:45:58

Paciente

Idade: 82 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Uruguaiana/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santiago

Tecnologia 101946

CID: C80 - Neoplasia maligna, sem especificação de localização

Diagnóstico: Neoplasia maligna, sem especificação de localização

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: ATEZOLIZUMABE

Via de administração: EV

Posologia: atezolizumabe 1200mg EV em associação com bevacizumabe 850mg EV a cada 3 semanas

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não

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: ATEZOLIZUMABE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: para o caso em tela, quimioterapia paliativa com outros medicamentos e tratamento de suporte

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: ATEZOLIZUMABE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: ATEZOLIZUMABE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: ATEZOLIZUMABE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Ambos os fármacos pleiteados são anticorpos monoclonais. O atezolizumabe bloqueia a interação da proteína PD-L1, altamente expressa em certos tumores e relacionada à redução da ativação de células imunes (ou seja, a inibição de PD-L1 pelo atezolizumabe pode remover este efeito inibidor e, assim, gerar resposta antitumoral) (7). Já o bevacizumabe atua ligando-se seletivamente ao VEGF circulante, inibindo assim a ligação do VEGF aos seus receptores de superfície celular; esta inibição leva a uma redução no crescimento microvascular dos vasos sanguíneos do tumor e, portanto, limita o suprimento de sangue aos tecidos tumorais (8).

O principal estudo que avaliou essa combinação de fármacos no tratamento do CHC foi o ensaio clínico de fase 3 chamado IMbrave150 (9), um estudo randomizado, aberto (não-cegado), que comparou a tecnologia pleiteada ao sorafenibe. Foram incluídos no estudo pacientes com todos os seguintes critérios: não ter recebido terapia sistêmica para câncer de fígado anteriormente; doença mensurável que não era passível de terapias curativas ou loco-regionais ou que havia progredido posteriormente; uma pontuação de status de desempenho de 0 ou 1 na escala Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG); uma classificação A na escala de função hepática de Child-Pugh; e função hematológica e orgânica adequada. Os pacientes incluídos foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber atezolizumabe mais bevacizumabe ou sorafenibe, até que ocorressem efeitos tóxicos inaceitáveis ou houvesse uma perda do benefício clínico. Os desfechos primários foram a sobrevida global e a sobrevida livre de progressão na população com intenção de tratar, conforme avaliado por uma comissão independente e com instrumento previamente estabelecido. A população com intenção de tratar incluiu 336 pacientes no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e 165 pacientes no grupo de sorafenibe. No momento da análise primária, após seguimento mediano de 8,6 meses, o hazard ratio (HR) para risco de morte com atezolizumabe-bevacizumabe em comparação com sorafenibe foi de 0,58 [intervalo de confiança de 95% (IC95%) 0,42 a 0,79; $P < 0,001$]. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 6,8 meses (IC95% 5,7 a 8,3) e 4,3 meses (IC95% 4,0 a 5,6) nos respectivos grupos (razão de risco para progressão da doença ou morte, 0,59; IC95% 0,47 a 0,76; $P < 0,001$). A sobrevida geral também foi maior com atezolizumabe-bevacizumabe; as taxas estimadas de sobrevida em 6 meses e 12 meses foram 84,8% (IC95% 80,9 a 88,7) e 67,2% (IC95% 61,3 a 73,1), respectivamente, no grupo atezolizumabe-bevacizumabe e 72,2% (IC95% 65,1 a 79,4) e 54,6% (IC95% 45,2 a 64,0) no grupo de sorafenibe, mostrando maior sobrevivência aos seis meses.

Quanto à segurança, eventos adversos de qualquer grau, independentemente da causalidade, foram relatados por 323 pacientes (98,2%) que receberam atezolizumabe-bevacizumabe e por 154 pacientes (98,7%) que receberam sorafenibe. Eventos de grau 5 ocorreram em 15 pacientes (4,6%) no grupo de atezolizumabe-bevacizumabe e em 9 pacientes (5,8%) no grupo de sorafenibe. Eventos adversos graves ocorreram com mais frequência com atezolizumabe-bevacizumabe (125 pacientes [38,0%]) do que com sorafenibe (48 pacientes [30,8%]). Nenhum evento específico foi responsável pelo aumento da incidência de eventos adversos graves no grupo atezolizumabe-bevacizumabe, e nenhum evento adverso grave apresentou uma diferença maior que 2% entre os grupos.

Algumas limitações deste estudo podem ser descritas: trata-se de um estudo aberto, ou seja, os pesquisadores e os pacientes sabiam qual tratamento estavam recebendo. Além disso, o

tamanho de efeito (diferença entre os dois grupos de tratamento), apesar de ser diferente com benefício para a tecnologia pleiteada, pode ser considerado pequeno (cerca de 2 a 3 meses de ganho de sobrevida global).

Não foram identificadas análises de custo-efetividade ou de impacto orçamentário para o contexto nacional.

O National Institute for Health and Care Excellence (NICE), agência de avaliação de tecnologias do sistema de saúde inglês, avaliou recentemente o uso de atezolizumabe + bevacizumabe para pacientes com CHC irressecável. A agência recomendou o uso da combinação de fármacos nesse contexto, para pacientes que tivessem insuficiência hepática Child-Pugh grau A e um status de desempenho ECOG de 0 ou 1, mas apenas após acordo comercial confidencial. Nas análises de custo-efetividade, o relatório informa que a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada estaria abaixo de £ 50.000 por ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) ganho, mas que os valores exatos não podem ser relatados devido aos acordos comerciais confidenciais para o fornecimento dos medicamentos (10).

O grupo responsável por avaliações de fármacos oncológicos da agência canadense de avaliação de tecnologias (Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health [CADTH] pan-Canadian Oncology Drug Review [pCODR]) também avaliou essa combinação de fármacos no mesmo contexto clínico, com relatório final publicado em novembro de 2020, e condicionou o uso dos medicamentos à melhora da relação de custo-efetividade estimada. Segundo o relatório, o comitê de especialistas considerou que há um benefício clínico líquido de atezolizumabe mais bevacizumabe em comparação com sorafenibe, com melhora estatisticamente significativa e clinicamente significativa na sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Porém, o comitê concluiu que, ao preço apresentado, atezolizumabe mais bevacizumabe não é considerado custo-efetivo; foi observado que os resultados da análise de custo-efetividade foram impulsionados pelo alto custo do atezolizumabe e do bevacizumabe, e que mesmo com uma redução substancial do preço de cada medicamento, é altamente improvável que o atezolizumabe mais o bevacizumabe se tornem custo-efetivos para o sistema canadense. O comitê também concluiu que o impacto orçamentário do uso de atezolizumabe mais bevacizumabe ao preço submetido seria substancial.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida livre de doença (mediana de 2,5 meses) e aumento da sobrevida global aos seis meses após início do tratamento.

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

Conclusão

Tecnologia: ATEZOLIZUMABE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Há evidência de que o uso de atezolizumabe + bevacizumabe aumenta a sobrevida livre de progressão da doença e sobrevida global em pacientes com hepatocarcinoma, embora no momento esteja disponível apenas um ensaio clínico testando a efetividade dos fármacos, que tratou-se de ensaio aberto, com número limitado de pacientes, e cujo resultado foi de relativa pequena magnitude de efeito. Além do mais, o estudo descrito avaliou essa combinação de tratamento apenas em pacientes com ECOG 0 a 1, ou seja, em pacientes que apresentavam boa performance clínica com riscos menores de efeitos adversos. Diferente desses, o caso em tela apresenta status performance com classificação ECOG 4, o

que impede parcialmente a generalização dos resultados desse estudo. Adicionalmente, em documento anexo (Evento 44 - ATESTMED3) está descrito que paciente não possui performance status para realizar qualquer tipo de tratamento, seja ele quimioterápico ou imunoterápico, o que impede a parte autora de ser tratada com as medicações pleiteadas.

Por fim, os medicamentos apresentam alto custo, e países de renda mais alta que o Brasil não recomendam seu uso no sistema público sem acordos comerciais ou recomendação de redução de preço. Mesmo sem avaliações específicas para o cenário nacional, é razoável supor que a relação de custo-efetividade seria também inadequada para o sistema público brasileiro. Ainda, o impacto orçamentário do uso dos fármacos, mesmo em decisão isolada, é elevado e pode acarretar prejuízo indireto à 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:

1. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias (CONITEC). Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável . Brasília – DF. 2018. Relatório 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. 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. 2012. (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. Liu, Xiufeng et al. “Atezolizumab and bevacizumab for hepatocellular carcinoma: mechanism, pharmacokinetics and future treatment strategies.” Future oncology (London, England) vol. 17,17 (2021): 2243-2256. doi:10.2217/fon-2020-1290.
8. Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH. Bevacizumab. Oncologist. 2010;15(8):819-825. doi:10.1634/theoncologist.2009-0317.
9. Finn, Richard S et al. “Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma.” The New England journal of medicine vol. 382,20 (2020): 1894-1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745.
10. NICE. Atezolizumab with bevacizumab for treating advanced or unresectable hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA666]. Published: 16 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/>
11. CADTH. Tecentriq & Avastin for Hepatocellular Carcinoma. https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC_fn

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - LAUDO8) descrevendo ser portadora de neoplasia de sítio primário oculto (CID10: C80) com doença metastática ao diagnóstico. Em avaliação imunohistoquímica apresentava achados compatíveis com hepatocarcinoma. Foi tratado inicialmente com carboplatina e paclitaxel com progressão de doença. Existe descrição em documento anexo ao protesto (Evento 25 - EXMMED2) progressão de doença com lesão em parede torácica, doença óssea e carcinomatose peritoneal. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com atezolizumabe e bevacizumabe. O carcinoma hepatocelular (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 de classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) para definir conduta médica (3,5,7). 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 doxorrubicina, 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).