

Nota Técnica 23396

Data de conclusão: 10/12/2020 08:38:10

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Cachoeira do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Cachoeira do Sul

Tecnologia 23396

CID: C22 - Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas

Diagnóstico: Carcinoma de células hepáticas.

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Tomografia computadorizada do abdômen superior (18/07/2019) evidenciando hepatopatia crônica e hepatocarcinoma; tomografia computadorizada de tórax (16/07/2019) mostrando lesões ósseas sugestivas de metástases; e tomografia computadorizada de abdômen total (16/07/2019) indicando progressão da doença.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: TOSILATO DE SORAFENIBE

Via de administração: ORAL

Posologia: Sorafenibe 200mg uso contínuo. Tomar 2cp via oral de 12/12 horas.

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Quimioterapia citotóxica paliativa (5).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

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 [\(7\)](#).

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) [\(8\)](#). Trata-se de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, duplo-cego, randomizado, com duração de 16 meses. Foram incluídos pacientes diagnosticados com CHC avançado, confirmado por exame histopatológico, sem terapia sistêmica prévia, doença irresssecável ou progressiva após cirurgia ou terapia locorregional, ECOG PS menor ou igual a 2, classificação Child Pugh A (naqueles com cirrose), 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, Coreia do Sul e Taiwan) [\(9\)](#). 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 e não houve comparação com tratamento ativo em nenhum dos dois ensaios clínicos (o grupo comparador utilizou placebo). Ademais, diferentemente do caso em tela, os participantes apresentavam CHC avançado, não necessariamente metastático. Ou seja, estágio da doença mais branda do que a parte autora exige.

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 [\(10\)](#). Foram encontrados quatro estudos - entre eles, os dois ensaios clínicos randomizados descritos acima e dois estudos observacionais de baixa qualidade.

Constatou-se que 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 (11). 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 (8,9). No estudo SHARP, 80% dos pacientes apresentaram efeitos adversos com o uso do sorafenibe, sendo que 52% deles exibiram eventos adversos graves (8). Os principais efeitos adversos foram lesões de pele, diarreia e perda de peso. Dentre os efeitos graves (grau 3), destacam-se a reação cutânea de mãos-pés e a diarreia. O tratamento para ambas as 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 (12). 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: Não Recomendada

Conclusão

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de sorafenibe como terapia sistêmica paliativa em pacientes com CHC avançado foi avaliado pela CONITEC em 2018. Concluiu-se de forma desfavorável à incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC. 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). Diante da ausência de evidências direcionadas especificamente à condição clínica do caso em tela - ou seja, incerteza do benefício - recomenda-se evitar os danos potenciais causados pelo fármaco. Por fim, o medicamento 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 [citado 17 de fevereiro de 2020]. Report No.: 368. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avançado.pdf
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa de Câncer no Brasil, 2020 [Internet]. Disponível em: <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
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. 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.
8. 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.
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. 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.
11. 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.
12. Reig M, Torres F, Rodríguez-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.
13. Scottish Medicines Consortium. Sorafenib (Nexava) [Internet]. 2016 [citado 21 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-resubmission-48208/>
14. The National Institute for Health and Care Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma TA 474 [Internet]. 2017 [citado 21 de fevereiro de 2020]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA474>

NatJus Responsável: NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: O caso em tela apresenta documentos e laudo médico informando ser portador de carcinoma hepatocelular (CHC) desde julho de 2019. Em julho de 2020, constatou-se a presença de metástases ósseas. Ademais, possui diagnóstico de hepatite C. Conforme

laudo médico, não preenche critérios para quimioembolização.

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). Para pacientes com CHC metastático, 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).