

# Nota Técnica 23399

Data de conclusão: 10/12/2020 08:57:33

## Paciente

---

**Idade:** 62 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Caçapava 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 23399

---

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

**Diagnóstico:** K74.6 Outras formas de cirrose hepática e as não especificadas e C22.0 Carcinoma de células hepáticas.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Ressonância magnética abdominal e nível sérico de alfa feto proteína.

## 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 200 mg 2 comprimidos via oral 2x/dia de uso contínuo.

**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:** -

## 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 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 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:** 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, cujo parecer mostrou-se desfavorável à incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irressecável 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). 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 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 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)

2. INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. 2018.[acesso em 17 de fevereiro de 2020]. Disponível em <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de->

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 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)
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, 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. Scottish Medicines Consortium. Sorafenib (Nexavar) [Internet]. 2016 [acesso em 21 de fevereiro 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 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:** A parte autora apresenta documentos e laudos médicos informando ser portador de hepatite C tratada (atualmente com resposta virológica sustentada) e de cirrose hepática com episódio prévio de hemorragia digestiva alta (atualmente compensada, escala de Child-Pugh A). Ademais, possui diagnóstico de carcinoma hepatocelular (CHC) desde junho de 2020. Foi inicialmente considerado em estágio B do estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) e, por isso, tratado com terapias locais (embolização e alcoolização). Como houve aumento do marcador tumoral sérico (alfa feto proteína) considerou-se que a doença progrediu. Pleiteia-se, então, o sorafenibe para tratamento de CHC em BCLC estágio. 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. Conforme os laudos médicos anexados ao processo, o caso apresenta-se em BCLC de estágio C (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 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).