

Nota Técnica 54706

Data de conclusão: 17/11/2021 23:06:29

Paciente

Idade: 55 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sapiranga/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo Federal da 1ª Vara Federal de Novo Hamburgo

Tecnologia 54706

CID: C22.0 - Carcinoma de células hepáticas

Diagnóstico: Carcinoma de células hepáticas

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: IV

Posologia: atezolizumabe 60mg/mL, aplicar 1200 mg diluídos em 250 mL de soro fisiológico 0,9%, em tempo de infusão de 60 minutos, protocolo a ser realizado a cada 21 dias até progressão da doença ou toxicidade limitante.

bevacizumabe 25mg/mL, aplicar 1125 mg (15 mg/kg) diluídos em 250 mL de soro fisiológico 0,9%, em tempo de infusão de 90 minutos, protocolo a ser realizado a cada 21 dias até progressão da doença ou toxicidade limitante.

Uso contínuo? Não

Duração do tratamento: (Indeterminado)

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: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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% (IC 95% 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.

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.

No entanto, 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. Cabe também considerar que o caso em tela não apresenta todos os critérios de inclusão considerados para o estudo (apresenta-se em ECOG 2) e considerados como necessários para recebimento da terapia por agência inglesa de avaliação de tecnologias, e que o uso dos fármacos pleiteados em paciente de pior estado funcional pode se traduzir em perfil de custo-efetividade ainda mais desfavorável.

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_Rec_EC_Post17Nov2020_final.pdf

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico, paciente teve diagnóstico de neoplasia maligna do fígado em abril de 2019, sendo na época submetido à hepatectomia parcial e linfadenectomia hilar. Em maio de 2020 apresentou recidiva hepática, sendo então submetido à quimioembolização de nódulo. Atualmente, apresenta progressão da doença confirmada por biópsia, não sendo então indicadas terapias ablativas locais. O laudo informa ainda que o paciente não é portador de hepatites B ou C. Nesse contexto, pleiteia terapia sistêmica com bevacizumabe + atezolizumabe.

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. Conforme os laudos médicos anexados ao processo, o caso está em BCLC 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 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).