

Nota Técnica 59511

Data de conclusão: 29/12/2021 20:52:39

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Pelotas/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 2ª Vara Federal de Pelotas

Tecnologia 59511

CID: C22.0 - Carcinoma de células hepáticas

Diagnóstico: Carcinoma de células hepáticas

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Laudo médico e laudos de exames anatomopatológicos

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: MESILATO DE LENVATINIBE

Via de administração: VO

Posologia: lenvatinibe 4 mg uso contínuo. Tomar 3 comprimidos via oral 1 vez ao dia - dose total de 12 mg/dia de forma contínua (até progressão da doença ou toxicidade limitante ao tratamento).

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? Não

O medicamento está inserido no SUS? Não

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

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

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 2.933,04

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O lenvatinibe é um medicamento de uso oral, que age inibindo receptores tirosina quinase e, com isso, apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico (6). Este medicamento faz parte da mesma classe farmacológica do sorafenibe, outro medicamento estudado para o tratamento do CHC (7).

O lenvatinibe foi avaliado em estudo aberto, de fase 3, multicêntrico e de não inferioridade que recrutou pacientes com CHC irrissecável, que não haviam recebido tratamento para doença avançada, em 154 centros em 20 países da Ásia, Europa e América do Norte. Os pacientes eram considerados elegíveis para o estudo se tivessem classificação de Child-Pugh A e estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B ou C. Além disso, precisavam ter boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1) e não podiam ter outra doença sistêmica grave. Os pacientes (n=954) foram randomizados para receber lenvatinibe oral (12 mg / dia para peso corporal ≥ 60 kg ou 8 mg / dia para peso corporal < 60 kg) ou sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia em ciclos de 28 dias. O desfecho primário foi a sobrevida global, medida a partir da data da randomização até a data da morte por qualquer causa. O tempo médio de sobrevida para lenvatinibe foi de 13,6 meses (IC95% 12,1 a 14,9) e foi de 12,3 meses para o sorafenibe (IC95% 10,4 a 13,9). Com este resultado, o lenvatinibe foi considerado não inferior ao sorafenibe: razão de risco 0,92 (IC95% 0,79 a 1,06). Os eventos adversos de qualquer grau mais comuns foram hipertensão (201 [42%]), diarreia (184 [39%]), diminuição do apetite (162 [34%]) e diminuição do peso (147 [31%]) para o lenvatinibe, e eritrodisestesia palmo-plantar (249 [52%]), diarreia (220 [46%]), hipertensão (144 [30%]) e diminuição do apetite (127 [27%]) para o sorafenibe.

Para fins de comparação, é importante conhecer os dados do sorafenibe no tratamento do CHC. O principal 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.

Uma primeira revisão sistemática e metanálise buscou sintetizar as 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 avaliando o uso de sorafenibe 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.

Uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede avaliou a eficácia da quimioterapia usual vs os inibidores tirosinoquinase (classe da qual faz parte o lenvatinibe) para tratamento do CHC (11). Um total de 20 ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Lenvatinibe foi o melhor tratamento entre inibidores tirosinoquinase, com sobrevida global e sobrevida livre de progressão medianas de 9 e 6,3 meses, sem diferenças significativas nos efeitos adversos em relação a outros medicamentos da mesma classe. A sobrevida global e sobrevida livre de progressão medianas foram 0,70 (IC95% -0,42 a 1,83) e 2,17 (IC95% 1,41 a 2,93) meses maiores com lenvatinibe do que com sorafenibe. Entre os agentes de quimioterapia, o esquema FOLFOX4 teve a mais longa mediana de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em 7,9 e 4,3 meses, respectivamente, sem efeitos adversos significativos em comparação com outras quimioterapias. Na comparação deste esquema de quimioterapia com o lenvatinibe, não foi observada diferença de sobrevida global: 1,13 meses (IC95% -1,11 a 3,37).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Sobrevida global semelhante ao sorafenibe, que apresenta ganho de sobrevida em cerca de 3 meses, em comparação com o placebo e potencialmente similar ao ganho de sobrevida obtido com quimioterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso de lenvatinibe como terapia sistêmica paliativa em pacientes com CHC avançado demonstra ser não inferior ao sorafenibe. Este, por sua vez, tem evidência de ganho marginal em sobrevida global (cerca de três meses) em comparação com placebo.

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 à 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 irresssecável [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-Avançado.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
6. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jan 21;7(1):6.
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. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
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. 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. Oranratnachai S, Rattanasiri S, Pooprasert A, Tansawet A, Reungwetwattana T, Attia J, Thakkinstian A. Efficacy of First Line Systemic Chemotherapy and Multikinase Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Mar 31;11:654020.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lenvima for Hepatocellular Carcinoma. Disponível em <https://www.cadth.ca/lenvima-hepatocellular-carcinoma-details>
13. National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA551]. Published: 19 December 2018. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta551>

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando ser portador de cirrose hepática com classificação Child-Pugh A e carcinoma hepatocelular (CHC) com classificação inicial no escore Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B, este último com diagnóstico em julho de 2020. Foi inicialmente submetido a tratamento com quimioembolização (setembro de 2020), seguida de cirurgia (trisegmentectomia hepática e ressecção de metástase em peritônio, em janeiro de 2021). Com o diagnóstico de doença metastática, o paciente passou a apresentar BCLC C. Neste contexto, é pleiteado o tratamento paliativo com o medicamento lenvatinibe.

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 contato com o prescritor, o paciente 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).