

Nota Técnica 842

Data de conclusão: 12/11/2019 17:10:57

Paciente

Idade: 47 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Alegre/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: -

Vara/Serventia: 5ª VF de Porto Alegre

Tecnologia 842

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

Diagnóstico: Hepatocarcinoma

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s): Não descritos no processo

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: VO

Posologia: 200 mg, 2 cp, VO, duas vezes por dia

Uso contínuo? Sim

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Não sabe

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: Tosilato de sorafenibe

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: Para o estágio da doença da paciente, o SUS tem como alternativa outras quimioterapias sistêmicas (doxorrubicina, epirrubicina, gemcitabina, cisplatina, 5-fluorouracil, paclitaxel).

Existe Genérico? -

Existe Similar? -

Custo da Tecnologia

Tecnologia: Tosilato de sorafenibe

Laboratório: -

Marca Comercial: Nexavar

Apresentação: 200 mg

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 6.969,24

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: Tosilato de sorafenibe

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 13.938,48

Preço Máximo ao Consumidor: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: Tosilato de sorafenibe

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: O tosilato de sorafenibe é um fármaco obtido por síntese química que atua como um inibidor de múltiplas quinases. Várias dessas quinases estão envolvidas nos mecanismos de sinalização das células tumorais, angiogênese e apoptose. Assim, a ação do tosilato de sorafenibe promove a redução da proliferação celular, inibindo o crescimento das células cancerígenas (5, 6).

Este fármaco foi avaliado para o tratamento de CHC no estudo SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assesment Randomized Protocol) (7). Este estudo foi um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, multinacional (21 países), duplo-cego, randomizado, com duração de 16 meses. Os critérios de inclusão de pacientes do estudo foram: CHC avançado, confirmado por exame histopatológico; sem terapia sistêmica prévia; CHC irresssecável ou progressivo após cirurgia ou terapia locorregional; ECOG PS $\leq$ 2; Child Pugh A; com expectativa de vida de 12 semanas ou mais; e adequadas funções hepática, renal e hematológica. Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 1:1 para o grupo placebo (303 pacientes) e grupo sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia (297 pacientes), todos incluídos com intenção de tratar. Os desfechos primários do estudo foram a sobrevivência global e o tempo até progressão sintomática, os desfechos secundários avaliados, foram tempo até a progressão radiológica, taxa de controle da doença e segurança. Este estudo foi interrompido após a segunda análise interina e demonstrou um aumento da sobrevida média dos pacientes randomizados para sorafenibe: 10,7 vs. 7,9 meses ($P < 0,001$). Além disso, a sobrevida global em 12 meses foi de 44% no grupo sorafenibe comparada a 33% do grupo placebo. Essa diferença de sobrevida, de 11% em um ano, indica que é necessário tratar 9 pacientes para que um paciente a mais esteja vivo após um ano de uso do fármaco, se comparado ao placebo. Não houve diferenças no tempo para progressão clínica (4,1 meses para sorafenibe vs. 4,9 meses para placebo). Não houve resposta completa em nenhum paciente do estudo; no grupo sorafenibe 71% dos pacientes apresentaram doença estável e 2% dos pacientes apresentaram resposta parcial, contra 67% de doença estável e 1% de resposta parcial no grupo placebo.

Uma extensão deste estudo foi realizada em paralelo, na região Ásia-Pacífico (China, Coréia do Sul e Taiwan), com a finalidade de obter aprovação regulatória na China e avaliar a eficácia e segurança do sorafenibe em pacientes com CHC avançado em diferentes regiões geográficas e com fatores etiológicos subjacentes variáveis (8). Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram os mesmos do estudo SHARP, além de idade mínima de 18 anos. Os pacientes elegíveis ($n=226$), foram randomizados na proporção de 2:1, para o grupo sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia (150 pacientes) e placebo (76 pacientes), todos incluídos com intenção de tratar. De maneira semelhante ao estudo anterior, a sobrevida em 6 meses foi maior no grupo sorafenibe: 53,3% no grupo sorafenibe vs. 36,7% no grupo placebo, com sobrevida global, respectivamente, de 6,5 meses (IC 95%: 5,56-7,56) e 4,2 meses (IC 95%: 3,75-5,46). Também de maneira semelhante, não houve diferença no tempo para progressão clínica. Quanto à análise de melhor resposta, 3,3% dos pacientes tratados com sorafenibe alcançaram resposta parcial sendo que no grupo placebo essa resposta foi de 1,3%. A taxa de controle da doença foi significativamente melhor no grupo sorafenibe quando comparada ao placebo, 35,3% (IC 95%: 27,7-43,6) e 15,8% (IC 95%: 8,4-26,0; $P=0,0019$).

Em ambos os estudos ocorreram mais eventos adversos no grupo tratado, como diarreia,

perda de peso, alterações de pele e hipofosfatemia. No estudo SHARP, 80% dos pacientes apresentaram efeitos adversos com o uso do sorafenibe, sendo que 52% eventos adversos sérios. Cerca de um terço dos pacientes não conseguiu continuar no estudo devido a efeitos adversos.

Alguns pontos importantes devem ser ressaltados desses dois estudos. Apesar de serem ensaios clínicos randomizados com um grande número de pacientes, em ambos os estudos o comparador foi placebo e não um agente citotóxico já disponível para CHC. Outro ponto a ser ressaltado é que os pacientes selecionados tinham reserva hepática preservada (classificação de Child A), sem outras doenças sistêmicas graves. Por fim, o impacto da terapia com sorafenibe foi marginal (diferença de sobrevida de cerca de 3 meses no estudo SHARP) as custas de maior incidência de efeitos adversos.

O sorafenibe foi avaliado pela CONITEC na 67ª reunião ordinária, no dia 13 de junho de 2018, e os membros deliberaram, por unanimidade, que não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irresssecável em monoterapia na quimioterapia paliativa. Além do exposto acima acerca das evidências limitadas em relação ao fármaco, o relatório da CONITEC apresenta uma avaliação econômica, comparando sorafenibe com melhores cuidados de suporte ofertados pelo SUS, que indica razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 89.534,26 por ano de vida salvo.

Cabe ressaltar que as alternativas (quimioterapia sistêmica paliativa) nesse estágio da doença têm evidências de benefício clínico relevantes limitadas. Na maioria dos estudos, essas alternativas apresentam baixa taxa de resposta (<20%) e mediana de sobrevida entre 8 e 10 meses. Na prática clínica, existem relatos de prescrições de terapias com doxorubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, em monoterapia ou associados (2).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Aumento da sobrevida global e da sobrevida livre de progressão.

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 está embasado em dois ensaios clínicos em comparação com placebo, com ganho de sobrevida marginal. Essa terapia já foi avaliada pela CONITEC para essa condição, com conclusão de não incorporação pelas evidências científicas limitadas (não há estudo comparativo com as alternativas disponíveis no SUS) e pelo alto custo.

Colocando sob a perspectiva do caso em tela, apesar do perfil clínico semelhante aos indivíduos incluídos nos ensaios clínicos, conforme os laudos médicos disponíveis no processo, a paciente não se encontra apta e nem apresenta reserva hepática para realização dos esquemas de quimioterapia sistêmica disponíveis no SUS. Isso coloca em dúvida se a paciente não apresenta os critérios de exclusão dos estudos, tornando eventuais benefícios marginais não aplicáveis a sua condição atual. Diante da incerteza do benefício, do potencial malefício (representado pelos efeitos adversos do fármaco) e do alto custo, a nossa conclusão técnica é que o uso dessa intervenção tem perfil desfavorável.

Há evidências científicas? Sim

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM? Não

Referências bibliográficas: 1 - Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. Clinics. 2010;65(12):1285–90.

2 - Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto. 2014.

3 - Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Med Bras. 2013 Sep;59(5):514–24.

4 - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Relatório de recomendação número 368. Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irresssecável. Agosto de 2018.

5 - 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 Oct;64(19):7099–109.

6 - Nexavar. Tosilato de sorafenibe, comprimidos revestidos 200 mg. Responsável Técnico Dra. Dirce Eiko Mimura. São Paulo - SP: Bayer S.A.; 2017. p. 1.

7 - 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 Jul;359(4):378–90.

8 - 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 Jan;10(1):25–34.

NatJus Responsável: TelessaúdeRS/UFRGS

Instituição Responsável: TelessaúdeRS/UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Paciente feminina de 43 anos com diagnóstico de carcinoma hepatocelular (não consta nos autos data e meio utilizado para estabelecer o diagnóstico). A doença é localmente avançada, com componente exofítico que predomina no domo hepático e tem extensão intratorácica, a qual determina atelectasia compressiva do parênquima pulmonar adjacente e causa deformidade nas paredes do átrio direito, irresssecável e também com contraindicação aos tratamentos locais.

O carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma (CHC) é uma neoplasia epitelial maligna primária do fígado. Trata-se de um tumor raro, com incidência ajustada por idade no Brasil de 4,6 casos a cada 100.000 pessoas (1). Apresenta-se clinicamente como dor abdominal com tumor palpável, distensão abdominal, falta de apetite, icterícia, ascite, emagrecimento, mal-estar geral, sinais de sonolência e hemorragia digestiva.

Se descoberto no estágio inicial, quando é possível realizar a ressecção completa da lesão tumoral, é altamente curável por cirurgia (2). Entretanto, quando é detectado na fase sintomática, a expectativa de vida do paciente sem tratamento é muito curta. Aproximadamente 70% a 85% dos pacientes com CHC apresentam doença localmente avançada, irresssecável ou metastática no diagnóstico enquanto poucos pacientes são diagnosticados em estágios onde o CHC pode ser ressecável (3).

Conforme os laudos médicos apresentados no processo, a paciente não tem condições clínicas, por extensão da doença, de realizar tratamentos cirúrgicos e/ou locais estando indicada a terapia sistêmica paliativa. Para esta última modalidade, os médicos assistentes informam que a paciente apresenta contraindicações a quimioterapia convencional (“a paciente não se encontra apta e nem apresenta reserva hepática”) e por isso estaria indicado o uso de sorafenibe como única alternativa.