Nota Técnica 99045

Data de conclusão: 05/10/2022 16:44:17

Paciente

Idade: 73 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Sapucaia do Sul/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 Porto Alegre

Tecnologia 99045

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

Diagnóstico: Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-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: TOSILATO DE SORAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: sorafenibe 200 mg, 2 cápsulas de 12 em 12 horas, até progressão da doença

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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: TOSILATO DE SORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: quimioterapia paliativa com outros medicamentos, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e tratamento de suporte.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: TOSILATO DE SORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 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 irressecável 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 aos do SHARP, com aumento de sobrevida média dos pacientes: 6,5 meses para o grupo sorafenibe vs. 4,2 meses para o grupo placebo. Igualmente, 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; com bom performance status; o impacto em sobrevida foi marginal (cerca de 3 meses) com inúmeros efeitos adversos; não havia grupo com tratamento ativo em nenhum dos dois ensaios clínicos (o grupo comparador utilizou placebo).
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 (11). Foram encontrados quatro estudos - entre eles, os dois ensaios clínicos randomizados descritos acima 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 a 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 graves (9). Os principais efeitos adversos foram lesões de pele, alopecia, perda de peso e fadiga. Dentre os efeitos graves (grau 3), destacam-se a reação cutânea de mãos-pés e diarreia. O tratamento para ambas complicações foi a 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).
O sorafenibe é produzido pela empresa Bayer S.A. sob o nome comercial Nexavar® na forma farmacêutica de comprimidos. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em 21 de setembro de 2022 e com os dados de prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima.
Parecer da CONITEC realizou avaliação econômica baseando-se nos resultados do estudo SHARP e no valor máximo oferecido ao governo brasileiro de R$ 4.299,41 com ICMS 0%, por caixa com 60 cp de sorafenibe. A razão de custo-efetividade incremental encontrada nessa avaliação foi de R$ 89.534,26 por anos de vida salvos. Atualmente, o valor máximo oferecido ao governo brasileiro, com ICMS 0%, é R$ 5.534,48. Dessa forma, estima-se aumento na razão de custo-efetividade incremental entre 2017 e 2022.
A agência canadense CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) ainda não avaliou o sorafenibe para CHC. O Conselho da agência escocesa SMC (Scottish Medicines Consortium) recomendou o sorafenibe para uso restrito no tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado que falharam ou não são elegíveis à ressecção cirúrgica ou terapias locorregionais (14). A agência NICE (The National Institute for Health and Care Excellence), da Inglaterra, recomenda o uso restrito do sorafenibe para tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado apenas para pacientes com Child-Pugh classe A, somente se a empresa o fornecer dentro do acordo de acesso comercial realizado (15).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento da sobrevida global em cerca de 3 meses, sem impacto no tempo para a progressão clínica.

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).
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 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. Miyahara K, Nouso 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. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Unresectable Hepatocellular Carcinoma. Disponível em https://www.cadth.ca/unresectable-hepatocellular-carcinoma
15. Scottish Medicines Consortium. Sorafenib (Nexavar). 2016 . Disponível em: https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-resubmission-48208/
16. 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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 1 - ATESTMED8) descrevendo ser portadora de hepatocarcinoma, com diagnóstico em abril de 2022 por meio de biópsia de metástase em mandíbula sendo também portadora de metástase em adrenal. Tem sua doença classificada como irressecável. Nessa situação pleiteia tratamento paliativo com sorafenibe.
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 (3,5,7). Para pacientes com estadiamento BCLC de estágio B recomenda-se a quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica. Por sua vez, para pacientes em estágio C (como a parte autora), a recomendação é de 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).