



NOTA TÉCNICA Nº 193

Solicitante: Juiz Dr. Dr. Francisco Eduardo
Fontenele Batista

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

Número do processo: 0185365-58.2018.8.06.0001

Data: 04/01/19

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema -----	
2. Considerações teóricas-----	
3. Evidências científicas-----	
4. Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS-----	
5. Sobre o registro na ANVISA -----	
6. Sobre a incorporação pela CONITEC -----	
7. Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público -----	
8. Custo do exame -----	
9. Esclarecimentos -----	
10. Conclusões-----	
11. Referências-----	



NOTA TÉCNICA

1) Tema

Trata-se de pedido de avaliação a respeito de NEXAVAR (SORAFENIBE) para paciente do sexo masculino, 67 anos, portador de cirrose hepática e hepatocarcinoma, com tumor medindo 4,4 cm, adenomegalia hilar suspeita e trombose da porta, CHILD A, sem critérios para transplante hepático ou tratamento cirúrgico.

Medicamento solicitado: NEXAVAR (SORAFENIBE)

2) Considerações teóricas

O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado, rara e está relacionado com cirrose hepática também pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C ou B e ao consumo de álcool, fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevantes. Nos casos em que a doença é irressuscável ou os pacientes não são candidatos à de cirurgia, o tratamento tem finalidade paliativa ou pode ser realizado transplante hepático, dependendo da condição clínica do paciente.

3) Evidências científicas

A classificação do sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) é considerada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas propostas pelo Ministério da Saúde (2014), a mais apropriada para a definição de conduta no paciente com hepatocarcinoma e cirrose, em linha com recomendações internacionais, incluindo American Association for the Study of Liver Diseases e pela European Association for the Study of the Liver. Esse método é baseado em parâmetros clínicos e radiológicos e classifica o CHC em muito precoce, precoce, intermediário,



avançado e terminal, baseado nos critérios de Child-Pugh, estado funcional, tamanho tumoral, multifocalidade e presença de invasão da veia porta.

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DO SISTEMA BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC).

Estágio	Características
Estágio 0	Tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em paciente assintomático (Zubrod 0), sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total menor que 3 mg/dL e albumina maior que 3 g/dL;
Estágio A	Tumor único ocupando menos que 50% do fígado ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, em paciente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
Estágio B	Tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em paciente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
Estágio C	Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extrahepática, em paciente sintomático (Zubrod 1 ou 2), Child-Pugh A ou B;
Estágio D	Paciente incapacitado (Zubrod 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou a função hepática (Child-Pugh A, B ou C);

Fonte: Relatório de recomendação Conitec – 2018 - Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irresssecável, pág. 12

QUADRO 2: OPÇÕES TERAPÊUTICAS RECOMENDADAS PELA DDT DE CARCINOMA DE FÍGADO NO ADULTO (CLASSIFICAÇÃO DE BARCELONA).

Estágio BCLC	Tratamento
Estágio 0	Ressecção cirúrgica; Injeção percutânea de etanol; Ablação por radiofrequência.
Estágio A	Ressecção cirúrgica; Transplante hepático; Injeção percutânea de etanol; Ablação por radiofrequência.
Estágio B	Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica.
Estágio C	Quimioterapia paliativa.
Estágio D	Medidas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral.

Fonte: Relatório de recomendação Conitec – 2018 - Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irresssecável, pág. 14

As Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do Ministério da Saúde para carcinoma de fígado no adulto recomendam outros procedimentos para tratamento locorregional que podem ser realizados para tentativa de regressão tumoral (Quadro 2), caso a



condição clínica do paciente não seja compatível com a realização de ressecção cirúrgica ou enquanto o paciente aguarda a realização de transplante hepático:

- **Ablação química por injeção percutânea de etanol absoluto (IPE)** ou ácido acético a 50%: indicado para pacientes que apresentem até três nódulos medindo no **máximo 3 cm.**
- **Ablação por radiofrequência (ARF)**, este procedimento terapêutico apresenta melhor resultado oncológico que a IPE, porém resulta em maiores taxas de eventos adversos). Este procedimento necessita de auxílio de ultrassonografia, por via percutânea, laparoscópica ou por cirurgia aberta e está indicada para **lesão tumoral de no máximo 4 cm** que esteja distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), da cápsula hepática e de ramos da veia hepática e veia porta.
- **Embolização arterial:** Quando o tumor é irressecável, a embolização arterial poderá reduzir suas dimensões, tornando-se passível de cirurgia radical em alguns pacientes ou controlar os sintomas temporariamente, entretanto, **não há evidências de que este procedimento promova aumento de do tempo de sobrevida.** Existem diferentes agentes embolizantes que podem ser usados nesse procedimento, como partículas de Gelfoam, microesferas de acetato de polivinila e esferas carregadas com quimioterápicos. **O procedimento pode ser associado à IPE e está indicado para pacientes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 (escala de Zubrod), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas.**
- **Quimioterapia paliativa:** De acordo com o PCDT para carcinoma de fígado no adulto, são limitadas as evidências científicas de que a quimioterapia sistêmica paliativa alcance algum benefício clinicamente relevante para os pacientes diagnosticados com CHC. Pois, na maioria dos estudos, essa alternativa apresenta **baixa taxa de resposta (<20%) e mediana de sobrevida entre 8 e 10 meses.** Na prática clínica, existem relatos de



prescrições de terapias com doxorrubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, em monoterapia ou associados. **Dentre estes agentes antineoplásicos, apenas para o sorafenibe existem evidências de alguma vantagem em termos de eficácia.** As informações sobre a segurança da quimioterapia paliativa para pacientes com comprometimento da função hepática, são limitadas, pelo que **esta opção terapêutica deve ser reservada para pacientes da classe Child-Pugh A.**

Critérios para interrupção da quimioterapia paliativa

Os critérios estabelecidos pela DDT de carcinoma de fígado no adulto para interrupção são:

- Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;
- Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod;
- Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia citotóxica;
- Após 6 ciclos de quimioterapia citotóxica, nos doentes que responderam à quimioterapia;
- A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença, particularmente nos pacientes tratados com sorafenibe;
- Falta de aderência ao tratamento;
- Manifestação voluntária do paciente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

O tosilato de sorafenibe é um fármaco obtido por síntese química que atua como um inibidor de múltiplas quinases. Seu mecanismo de ação é pelo bloqueio de quinases intracelulares (c-RAF, BRAF e BRAF mutante) e de superfície celular (KIT, FLT-3,



RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-beta) (23). 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 (23,24).

Sorafenibe é apresentado como comprimido para uso oral em embalagem com 60 unidades. Cada comprimido contém 274 mg de tosilato de sorafenibe correspondente a 200 mg de sorafenibe. A dose diária total recomendada é de 800 mg, administrados em forma de dois comprimidos de 200 mg, duas vezes ao dia, entre as refeições ou durante as refeições com pouca ou moderada quantidade de gordura. A duração do tratamento deve ser mantida até que não haja mais nenhum benefício clínico para o paciente ou até que se manifeste alguma toxicidade inaceitável. No caso de suspeita de reações adversas, o tratamento pode ser interrompido temporariamente e/ou deve-se reduzir a dose para dois comprimidos de 200 mg uma vez ao dia.

Contraindicação:

Pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao tosilato de sorafenibe ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções:

Recomenda-se interrupção temporária do tratamento e/ou modificação da posologia do medicamento, em casos de reações cutâneas adversas e em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas de grande porte. Recomenda-se interrupção permanente do tratamento com sorafenibe em casos graves ou persistentes de reações ou erupções cutâneas adversas, hipertensão grave, persistente ou de crises hipertensivas e eventos hemorrágicos que necessitem de intervenção médica. Deve-se considerar a descontinuação temporária ou permanente de sorafenibe em pacientes que desenvolverem isquemia cardíaca e/ou infarto durante o tratamento.

Sorafenibe tem mostrado prolongar o intervalo QT/QTc, que pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares. O sorafenibe deve ser utilizado com cautela em pacientes que têm ou podem desenvolver prolongamento do QTc, assim como pacientes com síndrome congênita do QT longo, pacientes tratados com altas doses cumulativas de antraciclina, pacientes tomando certos



medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do QT e aqueles pacientes com distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. O monitoramento periódico durante o tratamento com eletrocardiogramas e avaliação dos eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) deve ser considerado nestes pacientes.

Recomenda-se cautela na administração de sorafenibe junto com compostos metabolizados/eliminados predominantemente pela via UGT1A1 (ex.: itinotecano) e docetaxel. A administração concomitante e contínua de sorafenibe com rifanpicina e outros indutores da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de sorafenibe e consequentemente reduzir suas concentrações. A coadministração de neomicina, interfere na reciclagem entêro-hepática do sorafenibe, resultando na diminuição na biodisponibilidade desse medicamento. A coadministração de omeprazol não tem impacto na farmacocinética do sorafenibe. Dessa forma, não é necessário ajustar a dose do sorafenibe. Também não é necessário ajuste de dose quando paclitaxel e carboplatina são coadministrados com sorafenibe com pausa de 3 dias na administração de sorafenibe.

No relatório da CONITEC, o demandante selecionou 4 publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados que compararam o sorafenibe com placebo e dois estudos observacionais.

QUADRO 4: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE

ESTUDOS	TÍTULO
Llovet et al. 2008 (26)	Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma
Cheng et al. 2009 (27)	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
Nakano et al. 2015 (28)	Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study
Hollebecque et al. 2011 (29)	Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: The impact of the Child-Pugh score.

Os critérios de inclusão de pacientes do estudo foram: CHC avançado,



confirmado por exame patológico; sem terapia sistêmica prévia; CHC irressecável ou progressivo após cirurgia ou terapia locorregional; ECOG PS (*Eventos adversostern Cooperative Oncology Group Performance Status*) ≤ 2 ; Child Pugh A; com **expectativa de vida de 12 semanas ou mais**; e adequadas funções hepática, renal e hematológica. Esses deveriam ter, pelo menos, um alvo não tratado que pudesse ser medido em uma dimensão de acordo com a *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Os estudos apresentaram **mediana de SG de aproximadamente 10 meses, tempo até progressão sintomática e tempo de progressão radiológica foram de aproximadamente 3,5 meses e 4 meses, respectivamente. Durante os estudos muitos pacientes apresentaram estabilização da doença.**

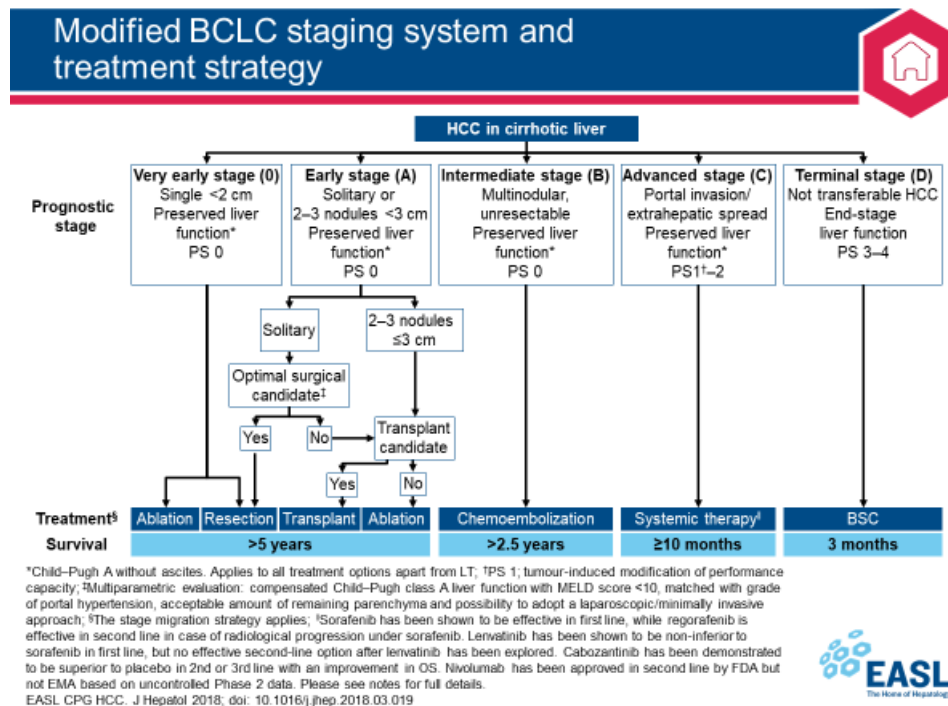
As agências SMC/Escócia, NICE/Inglaterra e PBAC recomendam sorafenibe para tratamento de CHC avançado irressecável mediante critérios específicos. A agência CADTH/Canadá ainda não avaliou sorafenibe para CHC.

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do tosilato de sorafenibe para CHC avançado é baseada em no ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os tratamentos de suporte utilizados no SUS. O sorafenibe foi estatisticamente superior ao placebo para a sobrevida global e o tempo até progressão radiológica. Não houve diferença significativa no tempo até progressão sintomática. De acordo com a tabela APAC, aparentemente, o sorafenibe já é o antineoplásico mais utilizado no SUS para os CIDs C22.0, C22.7 e C22.9 no tratamento de CHC avançado irressecável.

Os membros do plenário da CONITEC, presentes na 64ª reunião ordinária, realizada em 07 de março de 2018, recomendaram, inicialmente, a não incorporação (não criação de procedimento específico) no SUS do tosilato de sorafenibe para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC), que não podem realizar a cirurgia de retirada do tumor ou que possuem a doença em estado avançado, sem alternativas de cura, por considerar que o valor de ressarcimento oferecido atualmente para o tratamento da doença é capaz de permitir a inclusão do sorafenibe nos casos em que houver indicação de uso.



A European Association for the Study of the Liver recomenda o sorafenibe quando o paciente mantém performance status 1-2



4) Dos tratamentos disponibilizados pelo SUS

Opções terapêuticas (classificação de Barcelona)

- Estágio 0: » Ressecção cirúrgica; » Injeção percutânea de etanol; » Ablação por radiofrequência.
- Estágio A: » Ressecção cirúrgica; » Transplante hepático; » Injeção percutânea de etanol; » Ablação por radiofrequência.
- Estágio B: » Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica.
- Estágio C: » Quimioterapia paliativa.
- Estágio D: » Medidas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral.

5) Sobre o registro na ANVISA

O medicamento é registrado na ANVISA sob o número 1705600290019.



6) Sobre a incorporação pela CONITEC

Segundo o Relatório de Recomendação da CONITEC “Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável”, de março de 2018, “o plenário da CONITEC esclareceu a dinâmica do tratamento oncológico, onde o procedimento APAC de tratamento do carcinoma hepatocelular não inviabiliza o uso do medicamento sorafenibe por pacientes no âmbito do SUS. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CHC avançado irressecável. 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 irressecável em monoterapia na quimioterapia paliativa. A CONITEC em sua 64ª reunião ordinária realizada nos dias 7 e 8 de março de 2018, recomendou preliminarmente a não incorporação do sorafenibe para pacientes com CHC avançado irressecável em monoterapia na quimioterapia paliativa (BRASIL, 2018).”

7) Sobre a presença de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde ou de órgão público

Como já descrito anteriormente na Portaria SAS/MS nº 602, de 2012, que trata das Diretrizes de Tratamento do Carcinoma de fígado no adulto (item 3), há limitada evidência científica de que a quimioterapia sistêmica paliativa resulte em benefícios clinicamente relevantes para doentes com hepatocarcinoma, resultando na maioria dos estudos em baixas taxas de resposta (menor que 20%) e sobrevida mediana de 8 a 10 meses. Dos antineoplásicos citados, apenas o sorafenibe conta com evidências de alguma vantagem terapêutica, em termos de eficácia, provenientes de estudos multicêntricos de fase III, em que seu uso foi comparado com o de placebo ou de doxorrubicina,



Como também já descrito anteriormente (item 5), do tratamento oncológico, onde o procedimento APAC de tratamento do carcinoma hepatocelular não inviabiliza o uso do medicamento Sorafenibe por pacientes no âmbito do SUS. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CHC avançado irressecável.

8) Custo do medicamento

Tabela de preços do medicamento – NEXAVAR (SORAFENIBE)				
PRESCRIÇÃO – 400mg VO de 12/12h				
PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO NEXAVAR (BAYER)				
200 MG COM REV CT BL AL / AL X 60				
Preço máximo ao governo – R\$ 5.333,31	Custo médio estimado do tratamento mensal (30 dias) - R\$ 10.666,62			
Medicamento	Tabela de preços do medicamento – NEXAVAR (SORAFENIBE) PRESCRIÇÃO – 400mg VO de 12/12h PREÇOS REFERENTES AO MEDICAMENTO NEXAVAR (BAYER) 200 MG COM REV CT BL AL / AL X 60			
	PMC 18%	ICMS	PMVG 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal
	R\$ 9.234,71		R\$	R\$ 10.666,62
				Custo global médio estimado do tratamento anual (12 meses)
				R\$ 127.999,44



		5.333,31		
	<p>PMC: preço máximo ao consumidor.</p> <p>PMVG: preço máximo de venda ao governo.</p> <p>Obs: O custo médio do tratamento mensal e total é estimado com base no PMVG.</p> <p>TABELA CMED – Atualizada em 1/12/2018</p>			

9) Esclarecimentos

A) Qual o tratamento disponibilizado atualmente pelo sistema público para a doença que acomete a parte autora, considerando as peculiaridades do presente caso;
RESPOSTA: Respondido no item 4

B) O fármaco requerido nesta ação se apresenta como indicado e eficiente para tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, pode e/ou deve ser ministrado eficazmente no caso da parte promovente?
RESPOSTA: Sim para o primeiro questionamento. Quanto ao segundo questionamento, não é possível responder uma vez que o oncologista não enviou informações a respeito do status performance do paciente

C) Existem estudos que comprovam a eficácia da referida droga diante da moléstia que acomete a parte requerente?
RESPOSTA: Sim

D) Há possibilidade de contra indicação para algum tipo de paciente? Ou: a medicação é contra-indicada para o caso do autor?
RESPOSTA:

Contraindicação:

Pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao tosilato de sorafenibe ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções:

Recomenda-se interrupção temporária do tratamento e/ou modificação da posologia do medicamento, em casos de reações cutâneas e em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas de grande porte. Recomenda-se interrupção permanente do tratamento com sorafenibe em casos graves ou persistentes de reações ou erupções cutâneas adversos, hipertensão grave, persistente ou de



crises hipertensivas e eventos hemorrágicos que necessitem de intervenção médica. Deve-se considerar a descontinuação temporária ou permanente de sorafenibe em pacientes que desenvolverem isquemia cardíaca e/ou infarto durante o tratamento.

Sorafenibe tem mostrado prolongar o intervalo QT/QTc, que pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares. O sorafenibe deve ser utilizado com cautela em pacientes que têm ou podem desenvolver prolongamento do QTc, assim como pacientes com síndrome congênita do QT longo, pacientes tratados com altas doses cumulativas de antraciclina, pacientes tomando certos medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do QT e aqueles pacientes com distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. O monitoramento periódico durante o tratamento com eletrocardiogramas e avaliação dos eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) deve ser considerado nestes pacientes. Recomenda-se cautela na administração de sorafenibe junto com compostos metabolizados/eliminados predominantemente pela via UGT1A1 (ex.: itinotecano) e docetaxel.

D) Existem outras drogas adequadas ao tratamento da parte autora?

RESPOSTA: Não há outras drogas com a mesma eficácia a serem utilizadas

F) A medicação requerida neste processo é aprovada pela ANVISA e está incorporada ao SUS?

RESPOSTA: Não está incorporada ao SUS mas segundo o relatório da CONITEC há previsão orçamentária para APAC do tratamento do hepatocarcinoma no que tange ao uso do sorafenibe.

G) Existe alguma outra observação a ser feita especificamente em relação ao uso do citado medicamento no presente caso?

RESPOSTA: Não

H) Considerando as respostas aos itens anteriores, pode-se dizer, a partir do quadro apresentado pela parte autora, que o fármaco prescrito e requerido judicialmente é imprescindível ao tratamento da enfermidade que lhe acomete e à preservação ou restauração de sua saúde e dignidade? Em caso de resposta negativa, apontar a alternativa, dizendo se essa é fornecida pelo setor público ou não.

RESPOSTA: Não é possível responder a essa pergunta de forma adequada uma vez que o status performance não foi descrito no relatório médico. Caso o status



performance seja 1 ou 2, a medicação é imprescindível; caso seja 3 ou 4, não é imprescindível.

10) Conclusões

Existem estudos que mostram evidências do fármacos no tratamento do carcinoma hepatocelular avançado a depender do status performance do paciente.

Referências

1. Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irresssecável – Relatório de Recomendação CONITEC 2018
2. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma - 2018