

**NOTA TÉCNICA Nº 444****Solicitante:** Dr. Emilio de Medeiros Viana

15ª Vara da Fazenda Pública

Número do processo:

0236709-10.2020.8.06.0001

Data: 26/07/2020

Medicamento	x
Material	
Procedimento	
Cobertura	

SUMÁRIO

TÓPICO	Pág
1. Tema	02
2. Considerações teóricas	2-4
3. Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos	4-12
4. Sobre a liberação na ANVISA e custo da medicação/material	12-13
5. Sobre a incorporação pela CONITEC e do fornecimento da medicação pelo SUS	13-18
6. Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público	18-21
7. Conclusões	21-22
8. Respostas aos questionamentos	22-26
9. Referências	26-28



NOTA TÉCNICA

1) Tema:

Trata-se do paciente W.A.P. Braga, DN:30/12/1964, brasileiro, residente em Fortaleza-CE portador do CID10: C22 (Neoplasia maligna do fígado e das vias biliares intra-hepáticas) em acompanhamento pelo serviço de Oncologia do Hospital Universitário Walter Cantídio HUWC-UFC sendo solicitado por médico oncologista clínico o medicamento Sorafenibe (Nexavar®) 200mg 02comprimidos pela manhã e à noite para o tratamento do hepatocarcinoma.

2) Considerações teóricas

O paciente segundo relatório médico é portador de cirrose hepática por vírus C (Child B7) e hepatocarcinoma multinodular. A classificação de Child-Pugh B com escore > 7 indica cirrose com “descompensação” e pior prognóstico. O paciente foi submetido previamente a três sessões de quimioembolização com melhora inicial, porém foram diagnosticados novos nódulos hepáticos, o que indica falha no tratamento realizado. O paciente é segundo ainda o relatório médico considerado inelegível para o transplante hepático devido a extensão da doença.

Segundo NOTA TÉCNICA Nº 2666/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS: o câncer hepatocelular ou hepatocarcinoma é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado. Trata-se de um tumor raro em todo o mundo, sendo que no Brasil está relacionado, em 98% dos doentes, com cirrose hepática e pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (54%) como no caso em questão ou da hepatite B (16%) e



ao consumo de álcool (14%), fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevantes. A doença inicial é potencialmente curável pela cirurgia, quando possível a ressecção completa da lesão tumoral. Segundo **Vinício Paride Conte** apenas 15 a 30% dos pacientes portadores de carcinoma hepatocelular (CHC) são passíveis de ressecção cirúrgica definitiva e, mesmo assim, o número de recorrências é significativamente alto. Alguns doentes podem ser candidatos ao transplante hepático, com intuito curativo. Doentes com doença irressecável ou comorbidades que limitem a possibilidade de cirurgia são tratados com finalidade paliativa por quimioterapia regional, ligadura ou embolização da artéria hepática, injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência, crioterapia ou quimioterapia sistêmica.

O carcinoma hepatocelular é uma neoplasia maligna agressiva com elevada morbidade e mortalidade. Não existe um padrão de tratamento para terapia adjuvante em pacientes com carcinoma hepatocelular.

Segundo **Kumar V et al** o único tratamento potencialmente curativo para o carcinoma hepatocelular é a ressecção do tumor, seja ela realizada através de hepatectomia parcial ou de transplante. Infelizmente, apenas cerca de 15% dos carcinomas hepatocelulares são passíveis de tratamento cirúrgico. Pacientes portadores de cirrose hepática estágio Child B e C não devem ser submetidos à ressecção hepática parcial. De um modo geral, apenas a minoria dos casos de CHCs é passível de intervenção cirúrgica potencialmente curativa. Quando não é realizada intervenção sobre o tumor, ele costuma crescer progressivamente como uma massa que reduz a função hepática e gera metástases intra e extra-hepáticas. Nesses casos,



a morte costuma ocorrer no tempo médio de 10 meses, causada por caquexia, hemorragia de varizes esofágicas ou gástricas, insuficiência hepática ou, mais raramente, por ruptura do tumor com hemoperitônio.

3) Eficácia do medicamento, evidências científicas e riscos

O sorafenibe é um agente antineoplásico, inibidor da proteína quinase, que demonstrou propriedades antiproliferativas e antiangiogênicas tanto *in vitro* como *in vivo*. Sorafenibe (Nexavar®, Bayer HealthCare Pharmaceuticals - Onyx Pharmaceuticals) é uma molécula pequena que inibe a proliferação de células tumorais e angiogênese tumoral e aumenta a taxa de apoptose em uma ampla gama de modelos de tumores.

O inibidor de multi-quinase sorafenibe é a primeira terapia-alvo aprovada pela **Food and Drug Administration (FDA)** e pela **European Medicines Agency (EMA)** em pacientes com CHC avançado.

Dois ensaios clínicos randomizados de Fase III (**Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al.**) realizados em populações de pacientes ocidentais (SHARP) e orientais (Ásia-Pacífico) confirmam que o sorafenibe é geralmente bem tolerado e melhora significativamente a sobrevida global em comparação com placebo:

Josep M. Llovet et al em estudo (SHARP Trial NEJM 2008) multicêntrico, fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, alocaram aleatoriamente 602 pacientes com carcinoma hepatocelular avançado que não haviam recebido tratamento sistêmico anterior para receber sorafenibe (na dose de 400 mg duas vezes ao dia) ou placebo. Os desfechos primários foram sobrevida global e tempo para progressão sintomática. Os resultados



secundários incluíram o tempo para progressão radiológica e segurança. Na segunda análise interina planejada, ocorreram 321 mortes e o estudo foi interrompido. A sobrevida global mediana foi de 10,7 meses no grupo sorafenibe e 7,9 meses no grupo placebo (taxa de risco no grupo sorafenibe, 0,69; intervalo de confiança de 95%, 0,55 a 0,87; $P < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os dois grupos no tempo médio para progressão sintomática (4,1 meses vs. 4,9 meses, respectivamente, $P = 0,77$). O tempo médio para progressão radiológica foi de 5,5 meses no grupo sorafenibe e 2,8 meses no grupo placebo ($P < 0,001$). Sete pacientes no grupo sorafenibe (2%) e dois pacientes no grupo placebo (1%) tiveram uma resposta parcial; nenhum paciente teve uma resposta completa. Diarréia, perda de peso, reação pele mão-pé e hipofosfatemia foram mais frequentes no grupo sorafenibe. Os autores concluem que em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado, a sobrevida média e o tempo para progressão radiológica foram quase três meses mais longos para pacientes tratados com sorafenibe do que para aqueles que receberam placebo.

Cheng A-L et al fizeram um estudo multinacional de fase III, randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar a eficácia e segurança do sorafenibe em pacientes da região Ásia-Pacífico com carcinoma hepatocelular avançado (irressecável ou metastático). Entre 20 de setembro de 2005 e 31 de janeiro de 2007, pacientes com carcinoma hepatocelular que não haviam recebido terapia sistêmica prévia e tinham função hepática de Child-Pugh classe A, foram aleatoriamente designados para receber sorafenibe oral (400 mg) ou placebo duas vezes ao dia em



Ciclos de 6 semanas, com eficácia medida no final de cada período de 6 semanas. Os pacientes elegíveis foram estratificados pela presença ou ausência de invasão vascular macroscópica ou disseminação extra-hepática (ou ambas), status de desempenho do Grupo de Oncologia Cooperativa Oriental e região geográfica. A randomização foi realizada centralmente e na proporção de 2: 1 por meio de um sistema interativo de resposta por voz. Não havia um endpoint primário predefinido; sobrevida global, tempo para progressão (TTP), tempo para progressão sintomática (TTSP), taxa de controle da doença (DCR) e segurança foram avaliados. As análises de eficácia foram feitas pela intenção de tratar. 271 pacientes de 23 centros na China, Coréia do Sul e Taiwan foram incluídos no estudo. Destes, 226 pacientes foram aleatoriamente designados para o grupo experimental (n = 150) ou para o grupo placebo (n = 76). A sobrevida global média foi de 6,5 meses (IC95% 5,66,76) em pacientes tratados com sorafenibe, em comparação com 4 meses e meio (3,75-5,46) naqueles que receberam placebo (taxa de risco [HR] 0,68 [IC95% 0,50-0,93]; p = 0,014). A TTP mediana foi de 2 a 8 meses (2 a 63 a 3 a 58) no grupo sorafenibe em comparação com 1 a 4 meses (1 a 35 a 1 a 55) no grupo placebo (HR 0 a 57 [0 a 42 a 0] · 79]; p = 0,0005). Os eventos adversos relacionados a medicamentos de grau 3/4 relatados com mais frequência nos 149 pacientes avaliados tratados com sorafenibe foram reação cutânea mão-pé (HFSR; 16 pacientes [10,7%]), diarreia (nove pacientes [6,0%]) e fadiga (cinco pacientes [3,4%]). Os eventos adversos mais comuns que resultaram em reduções de dose foram HFSR (17 pacientes [11,4%]) e diarreia (11 pacientes [7,4%]); estes eventos adversos raramente levaram à descontinuação. Os autores desse estudo



publicado no *Lancet Oncology* em 2009 concluem que o sorafenibe é eficaz no tratamento de carcinoma hepatocelular avançado em pacientes da região Ásia-Pacífico e é bem tolerado. Tomado em conjunto com os dados do ensaio do protocolo randomizado de avaliação de carcinoma hepatocelular de sorafenibe (SHARP), o sorafenibe parece ser uma opção apropriada para o tratamento de carcinoma hepatocelular avançado.

Nakano M *et al* (2015) publicaram um estudo que teve como objetivo avaliar prospectivamente a eficácia, segurança e fatores de risco de sobrevivência além de avaliar o impacto prognóstico do tratamento com sorafenibe em pacientes com CHC avançado, com ou sem metástase extra-hepática. Entre maio de 2009 e março de 2014, 312 pacientes consecutivos com CHC avançado que receberam sorafenibe foram incluídos neste estudo. Os autores avaliaram suas características e compararam os resultados clínicos daqueles com e sem metástase extra-hepática. Dos pacientes incluídos, 245 (81%) receberam tratamento com sorafenibe por mais de 1 mês, com duração média de 3,6 meses. Dezoito pacientes demonstraram resposta parcial à terapia com sorafenibe, 127 apresentaram doença estável e 134 apresentaram doença progressiva na primeira avaliação radiológica. O tempo médio de sobrevida (MST) e a sobrevida livre de progressão (PFS) foram 10,3 e 3,6 meses, respectivamente. A análise multivariada identificou o sexo, a classe Child-Pugh, o nível sérico basal de des-gama-carboxi-protrombina, e a duração do tratamento como fatores de risco independentes para a sobrevivência. Metástase extra-hepática foi detectada em 178 pacientes. No entanto, o MST, PFS e efeito terapêutico foram comparáveis entre pacientes com e



sem metástase extra-hepática. Os fatores de risco independentes para diminuição da sobrevida global em pacientes com metástase extra-hepática foram semelhantes aos que afetaram todos os pacientes. Os resultados indicam que o sorafenibe pode ser administrado para reserva hepática e como tratamento a longo prazo para pacientes com CHC avançado, independentemente do status de metástase extra-hepática.

Hollebecque A *et al* avaliaram a segurança e eficácia do sorafenibe nas condições da prática clínica da vida real e também a influência da classe B de Child-Pugh na segurança e eficácia. Neste estudo francês (2011) todos os pacientes tratados com sorafenibe para carcinoma hepatocelular avançado foram incluídos prospectivamente. Eventos adversos, sobrevida global e tempo de progressão foram registrados. Um estudo de controle de caso foi realizado para comparar resultados de pacientes com estágios comparáveis de carcinoma hepatocelular, mas com uma classe diferente de Child-Pugh. De março de 2007 a maio de 2009, 120 pacientes foram incluídos. A sobrevida global foi de 11,1 meses; os pacientes Child-Pugh A (n = 100) tiveram sobrevida mediana significativamente mais alta do que os pacientes Child-Pugh B (n = 20) (13 vs. 4,5 meses, P = 0,0008). Na análise multivariada, classe B de Child-Pugh, nível de α -fetoproteína e tamanho total das lesões foram fatores preditivos independentes de morte. Pacientes com progressão radiológica nos primeiros 3 meses tiveram menor sobrevida média (5,4 vs. 17,4 meses). Em um estudo de controle de caso, o tempo até a progressão sintomática (2,5 vs. 3,6 meses), a frequência de eventos adversos e a interrupção do sorafenibe não foram correlacionados com a classe de Child-Pugh. Pacientes com



carcinoma hepatocelular avançado tratado com sorafenibe tiveram sobrevida média de 11 meses. A terapia com sorafenibe deve ser considerada com cautela em pacientes com Child-Pugh B devido à sua baixa sobrevida. A avaliação radiológica da progressão do tumor em um estágio inicial pode ser vantajosa ao adaptar a terapia com sorafenibe. Em conclusão, os autores relatam que a segurança do sorafenibe não se correlacionou com a classe Child-Pugh. No entanto, a segurança não é um argumento suficiente para considerar o sorafenibe como padrão de atendimento para pacientes com Child-Pugh B, pois eles experimentaram maior deterioração da função hepática durante o tratamento. A curta expectativa de vida de pacientes Child-Pugh B com CHC avançado merece mais estudos para avaliar o benefício clínico associado ao tratamento com sorafenibe.

Bruix J et al desenvolveram um estudo publicado no *Lancet Oncology* (2015) com financiamento da *Bayer HealthCare Pharmaceuticals* e *Onyx Pharmaceuticals* para avaliar a eficácia e segurança do sorafenibe versus placebo como terapia adjuvante em pacientes com carcinoma hepatocelular após ressecção cirúrgica ou ablação local. Foi um estudo de fase 3, duplo-cego, controlado por placebo, de pacientes com carcinoma hepatocelular com resposta radiológica completa após ressecção cirúrgica (n = 900) ou ablação local (n = 214) em 202 locais (hospitais e centros de pesquisa) em 28 países. Os pacientes foram divididos aleatoriamente (1:1) para receber 400 mg de sorafenibe ou placebo por via oral duas vezes por dia, por um período máximo de 4 anos, de acordo com um esquema de randomização em bloco (tamanho de bloco de quatro) usando um



sistema interativo de resposta por voz. Os pacientes foram estratificados por tratamento curativo, geografia, status de Child-Pugh e risco de recorrência. O desfecho primário foi a sobrevida livre de recorrência avaliada após o encerramento do banco de dados em 29 de novembro de 2013. Analisou-se a eficácia na população com intenção de tratar e a segurança em pacientes designados aleatoriamente que receberam pelo menos uma dose do estudo. Foram triados 1602 pacientes entre 15 de agosto de 2008 e 17 de novembro de 2010 e designados aleatoriamente 1114 pacientes. Dos 556 pacientes do grupo sorafenibe, 553 (> 99%) receberam o tratamento do estudo e 471 (85%) interromperam o tratamento. Dos 558 pacientes no grupo placebo, 554 (99%) receberam o tratamento em estudo e 447 (80%) interromperam o tratamento. A duração mediana do tratamento e a dose média diária foram de 12,5 meses (IQR 2 · 6–35,8) e 577 mg por dia (DP 212,8) para sorafenibe, em comparação com 22 meses (8 · 1–38) e 778,0 mg por dia (79,8) para placebo. A modificação da dose foi relatada para 497 (89%) de 559 pacientes no grupo sorafenibe e 206 (38%) de 548 pacientes no grupo placebo. Na análise final, ocorreram 464 eventos de sobrevida livre de recorrência (270 no grupo placebo e 194 no grupo sorafenibe). O acompanhamento médio para sobrevida livre de recorrência foi de 8,5 meses (IQR 2 · 9–19 · 5) no grupo sorafenibe e 8,4 meses (2 · 9–19,8) no grupo placebo. Não se observou diferença na sobrevida mediana livre de recidiva entre os dois grupos (33,3 meses no grupo sorafenibe versus 33,7 meses no grupo placebo; razão de risco [HR] 0,940; IC95% 0 · 780–1 · 134; unilateral $p = 0 · 26$). Os eventos adversos de grau 3 ou 4 mais comuns foram reação cutânea mão-pé (154 [28%] de 559 pacientes no grupo



sorafenibe versus quatro [$<1\%$] de 548 pacientes no grupo placebo) e diarreia (36 [6%] vs cinco [$<1\%$] no grupo placebo). Os eventos adversos graves relacionados ao sorafenibe incluíram reação da pele mão-pé (dez [2%]), função hepática anormal (quatro [$<1\%$]) e fadiga (três [$<1\%$]). Houve quatro ($<1\%$) mortes relacionadas ao medicamento no grupo sorafenibe e duas ($<1\%$) no grupo placebo. Os dados deste *trial* indicam que o sorafenibe não é uma intervenção efetiva no cenário adjuvante para carcinoma hepatocelular após ressecção ou ablação.

Em publicação de 2012 sobre **Eficácia e segurança de sorafenibe para tratamento de câncer de fígado do Centro Colaborador do SUS/Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde** foram incluídos 11 estudos: sete RS e quatro ATS. As revisões demonstram que o sorafenibe é eficaz em comparação com o grupo controle para os desfechos de sobrevida e tempo de progressão da doença. Porém pacientes que utilizaram o sorafenibe tiveram maiores riscos de sofrerem reações adversas importantes, como eventos tromboembólicos, hipertensão arterial, toxicidade dermatológica e eventos hemorrágicos. Duas RS apresentaram alta qualidade de evidência, enquanto que o restante, qualidade moderada. Dois ensaios clínicos Fase II foram incluídos para o tratamento de colangiocarcinoma e angiossarcoma. Nenhum estudo para hepatoblastoma foi encontrado. As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto, da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde contemplam o sorafenibe como uma alternativa terapêutica dentre outros agentes antineoplásicos, mas sem recomendações específicas quanto a sua indicação. Baseando-se nas



evidências de eficácia disponíveis, a intensidade de recomendação desse PTC é fraca a favor do sorafenibe no tratamento do CHC avançado. Ademais, em relação à segurança, o uso desse medicamento está associado a eventos adversos graves e isso deve ser cuidadosamente considerado na decisão de iniciar a terapia, avaliando o quadro clínico do paciente, além de haver acompanhamento do indivíduo para detecção precoce desses eventos. O aumento de sobrevida ocasionado pelo uso do sorafenibe é estatisticamente significativo, porém a diferença frente ao grupo controle é modesta e baseada em evidências insuficientes, por conseguinte com pequeno valor clínico. Além disso, o tratamento com sorafenibe apresenta alto custo e, portanto a utilização desse medicamento para garantir ao paciente um aumento de poucos meses na sobrevida deve ser cotejada frente a demandas e prioridades em saúde existentes, num contexto de recursos limitados.

4) Sobre a liberação pela ANVISA e custo da medicação

O medicamento sorafenibe (Nexavar®) tem indicação em bula aprovada pela ANVISA:

1. Carcinoma hepatocelular

Nexavar® é indicado para o tratamento do carcinoma hepatocelular.

2. Carcinoma de células renais

Nexavar® é indicado para o tratamento de doentes com carcinoma de células renais avançado que registaram falha prévia com tratamento



com interferon-alfa ou interleuquina-2 ou que não são considerados elegíveis para esses tratamentos.

3. Carcinoma diferenciado da tireoide

Nexavar® é indicado para o tratamento de doentes com carcinoma diferenciado da tireoide (papilar/folicular/células de Hürthle), localmente avançado ou metastático, em progressão, refratário ao iodo radioativo.

O medicamento Sorafenibe (Nexavar®) tem registro na ANVISA aprovado de número 1705600290019.

Medicamento	Tabela de preços da medicação (preço por)				
	PF	PMGV ICMS 0%	PMGV 18%	Custo médio estimado do tratamento mensal	Custo global médio estimado do tratamento (1 ano)
NEXAVAR® (BAYER) 200 MG COM REV CT BL AL / AL X 60	5.955,94	8.233,74	10.041,14	18.000,00	216.000,00
PF: Preço de fábrica PMC: preço máximo ao consumidor PMG: preço máximo ao governo					

Fonte: CMED PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS POR PRINCÍPIO ATIVO

PREÇO FÁBRICA - PF (PREÇO PARA LABORATÓRIOS E DISTRIBUIDORES)

PREÇO MÁXIMO AO CONSUMIDOR - PMC (PREÇO PARA FARMÁCIAS E DROGARIAS)

Publicada em 01/07/2020, 14h00min.

5) Sobre o fornecimento da medicação pelo SUS:



O medicamento Sorafenibe não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Segundo **Maria Bethânia Lopes de Moraes, Daniela Rabelo Reis, Fábio Alves dos Santos, Rayssa Almeida dos Santos e Gisely Balbino Vasconcelos** em NOTA TÉCNICA Nº 2666/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS do Ministério da Saúde sobre a Assistência Oncológica no SUS:

É importante esclarecer, que a assistência oncológica no SUS não se constitui em assistência farmacêutica, a que, no geral e equivocadamente, se costuma resumir o tratamento do câncer. Ela não se inclui no bloco da Assistência Farmacêutica, mas no bloco da Assistência à Saúde de Média e Alta Complexidade (MAC) e é ressarcida por meio de procedimentos específicos (cirúrgicos, radioterápicos, quimioterápicos e iodoterápicos). Para esse uso, eles são informados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC (autorização de procedimentos de alta complexidade), do Sistema de Informações Ambulatoriais do SUS (SIA-SUS); devem ser fornecidos pelo estabelecimento de saúde credenciado no SUS e habilitado em Oncologia; e são ressarcidos conforme o código da APAC.

Para o tratamento do câncer é necessária a “assistência oncológica” (e não simplesmente a “assistência farmacêutica”), assistências estas que se incluem em diferentes pactuações e rubricas orçamentárias. Cabe exclusivamente ao corpo clínico do estabelecimento de saúde credenciado e habilitado à prerrogativa



e a responsabilidade pela prescrição, conforme as condutas adotadas no hospital. Além do mais, os procedimentos que constam na tabela do SUS não se referem a medicamentos, mas, sim, a indicações terapêuticas de tipos e situações tumorais especificadas em cada procedimento descritos e independentes de esquema terapêutico utilizado, cabendo informar ainda que a responsabilidade pela padronização dos medicamentos é dos estabelecimentos habilitados em Oncologia e a prescrição, prerrogativa do médico assistente do doente, conforme conduta adotada naquela instituição. Ou seja, os estabelecimentos de saúde credenciados no SUS e habilitados em Oncologia são os responsáveis pelo fornecimento de medicamentos oncológicos que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, não cabendo, de acordo com as normas de financiamento do SUS, a União e as Secretarias de Saúde arcarem com o custo administrativo de medicamentos oncológicos.

Assim, a partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Na área de Oncologia, o SUS é estruturado para atender de uma forma integral e integrada os pacientes que necessitam de tratamento de neoplasia maligna. Atualmente, a Rede de Atenção Oncológica está formada por estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em



Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON). Os hospitais habilitados como UNACON ou CACON devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento. Essa assistência abrange sete modalidades integradas: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

O Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem diretamente medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não refere medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (Conforme pode ser visto em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

A alegação de que a "APAC não cobre os custos do tratamento" é sofismático, pois implica na aceitação da premissa inválida de que a APAC seria o único meio de custeio do tratamento oncológico no SUS. Não é assim na oncologia, como não o é nas demais especialidades médicas. Os pagamentos de ações de saúde no SUS ocorrem por "pacote", ou seja, os prestadores recebem um valor fixo para um dado atendimento (ex: consulta, exame, quimioterapia, internação, cirurgia, etc.). Não importa o valor dos insumos usados em cada caso, o valor sempre é o mesmo. Este



ressarcimento é apenas a parte direta dos recursos públicos destinados à atenção à saúde. Os hospitais credenciados ao SUS dispõem de outras fontes de financiamento público para seu funcionamento: doações orçamentárias (hospitais públicos), convênios para custeio e investimento, doação de equipamentos, captação de recursos junto à sociedade (filantrópicos), renúncia fiscal (filantrópicos) e permissão para atendimento à saúde suplementar (filantrópico). Sob nenhuma circunstância ou justificativa nenhum medicamento, seja de uso oral ou parenteral, pode ser fornecido *in totum* a doentes ou parentes, menos ainda quando a sua finalidade é paliativa e a duração do seu uso não é planejada. A guarda e aplicação de quimioterápicos são procedimentos de risco, para os doentes e profissionais, razão por que exige pessoal qualificado e experiente, sob supervisão médica, ambiente adequadamente construído e mobiliado para tal (a Farmácia Hospitalar e a Central de Quimioterapia) e procedimentos especificamente estabelecidos por normas operacionais e de segurança. A Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 220, de 21 de setembro de 2004, da ANVISA, é uma dessas regulamentações.

O adequado fornecimento de medicamentos antineoplásicos deve ser feito diretamente pelo estabelecimento de saúde e por ciclo, dado que eles têm prazo de validade; são administrados ou tomados a intervalos regulares; exigem dispensação pós-avaliação médica periódica da resposta terapêutica, previamente à



prescrição; podem ser suspensos por toxicidade ou progressão tumoral e requerem acondicionamento e guarda em ambiente de farmácia hospitalar, muitos deles exigindo condições específicas de temperatura, umidade e luminosidade, com risco de perda de sua ação terapêutica. Há de se atentar para isso, para que se evite um nítido desperdício de recursos públicos também pelo fornecimento de medicamentos a preços comerciais, mormente com indicação questionável, e ainda mais individualmente, sem duração de uso especificada, pois INEXISTE QUIMIOTERAPIA POR TEMPO INDEFINIDO OU INDETERMINADO EM ONCOLOGIA, DEVIDO TODA QUIMIOTERAPIA, DE QUALQUER FINALIDADE, TER INTERVALOS DE TEMPO E DURAÇÃO PREVIAMENTE PLANEJADOS, SEJA PELO ESTABELECIDO A PARTIR DO COMPORTAMENTO BIOLÓGICO DO TUMOR, SEJA PELO PROGNÓSTICO DO CASO.

Assim, cabe às secretarias estaduais e municipais de Saúde organizar o atendimento dos pacientes na rede assistencial, definindo para que hospitais os pacientes, que precisam entrar no sistema público de saúde por meio da Rede de Atenção Básica, deverão ser encaminhados. Para acesso ao mapa relacionando todas as unidades credenciadas para o atendimento do câncer que integram a rede do SUS em cada estado, pode ser consultada na página:<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/cancer/site/tratamento/ondetratarsus/>.

6) Sobre a presença de diretriz clínica do Ministério da Saúde ou de órgão público e a incorporação pela CONITEC:



O medicamento Sorafenibe não foi incorporado pelo SUS e não consta na RENAME 2020.

No PCDT, Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, publicação do MS de 2014 consta no tratamento do Carcinoma de fígado no adulto (Portaria SAS/MS nº 602, de 26 de junho de 2012.) as seguintes 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.

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.

Em Relatório de Recomendação da CONITEC, Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável de março/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. A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

A Consulta Pública nº 14/2018 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável” foi realizada entre os dias 27 de março e 16 de abril de 2018.

A PORTARIA Nº 35, DE 28 DE AGOSTO DE 2018 tornou pública a decisão de **não** incorporar o tosilato de sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS

7) Conclusões:

O medicamento sorafenibe (Nexavar®) tem indicação em bula aprovada pela ANVISA para o tratamento do carcinoma



hepatocelular. Dois ensaios clínicos randomizados de Fase III realizados em populações de pacientes ocidentais (SHARP) e orientais (Ásia-Pacífico) confirmam que o sorafenibe é geralmente bem tolerado e melhora significativamente a sobrevida global em comparação com placebo. O Sorafenibe não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS, não faz parte da RENAME 2020 nem do PCDT do Ministério da Saúde para o tratamento do câncer de fígado. Não há recomendação da CONITEC de incorporar o medicamento para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS segundo última portaria de 2018.

Não há perspectiva de cura com o uso do medicamento. A curta expectativa de vida de pacientes Child-Pugh B com CHC avançado como no caso em questão merece mais estudos para avaliar o benefício clínico associado ao tratamento com sorafenibe. O uso do sorafenibe segundo alguns estudos reduz o risco de óbito em aproximadamente 30% e prolonga a sobrevida em quase três meses do paciente. O custo anual do tratamento estimado seria R\$216.000,00 (duzentos e dezesseis mil reais) segundo CMED de julho de 2020.

8) Respostas aos Questionamentos do Magistrado

- a) Há evidências científicas de eficácia do fármaco apontado para o caso em exame?**



Sim. Dois ensaios clínicos randomizados de Fase III realizados em populações de pacientes ocidentais (SHARP) e orientais (Ásia-Pacífico) confirmam que o sorafenibe é geralmente bem tolerado e melhora significativamente a sobrevida global em comparação com placebo.

Vide item 03

O medicamento fora desenvolvido para o tipo de doença da parte autora ou trata-se de utilização a título de *Off Label*?

O sorafenibe tem recomendação em bula para o tratamento do hepatocarcinoma.

Qual o índice de cura, assim como, há possibilidade de contraindicação para algum tipo de paciente? Há contraindicação para a parte autora?

Não há possibilidade de cura devido a extensão da doença do paciente. Há contraindicação em pacientes com hipersensibilidade à substância ativa e advertências e precauções especiais quanto Toxicidade dermatológica, Hipertensão, Aneurismas e dissecções das artérias, Hipoglicemia,

Hemorragia, Isquemia e/ou enfarte do miocárdio, Prolongamento do intervalo QT e Perfuração gastrointestinal.

Não há no relatório médico descrição de contraindicação para a parte autora.

b) Há algum critério/classificação, como, por exemplo, a ECOG, de estado de saúde do portador dessa doença? Se sim, qual seria a classificação da parte autora nesse critério?

Segundo o relatório médico o paciente tem ECOG 1



- c) O SUS fornece algum tratamento para a moléstia que acomete a parte autora? Se sim, quais? Já foram todos utilizados pela parte autora? Há possibilidade de substituição do medicamento pleiteado por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS que produza os mesmos efeitos do fármaco prescrito?**

O SUS fornece tratamento para hepatocarcinoma (vide item 06) mas já utilizados pelo paciente. O paciente já se submeteu à quimioembolização, porém sem sucesso. Não há possibilidade de substituição de sorafenibe por outro fármaco que seja fornecido pelo SUS

- d) O fármaco prescrito somente prolonga a vida do paciente ou, além de prolongar, melhora a saúde e a qualidade de vida do mesmo? Existem outras informações relevantes a fornecer para a solução do caso em exame?**

Não há perspectiva de cura para o hepatocarcinoma do paciente.

A sobrevida média e o tempo para progressão radiológica foram quase três meses mais longos para pacientes tratados com sorafenibe do que para aqueles que receberam placebo.

- e) O fármaco prescrito tem registro na ANVISA e é disponibilizado pelo SUS?**

O fármaco Sorafenibe (Nexavar®) tem registro na ANVISA aprovado de número 1705600290019.

Não é disponibilizado pelo SUS.

- f) Em caso negativo a uma das perguntas acima, há tratamento alternativo eficaz disponibilizado pelo sistema público? A cirurgia, radioter-**



pia e/ou quimioterapia teria a mesma eficácia do que o fármaco requerido?

Não há tratamento alternativo eficaz pelo SUS.

Não indicação de cirurgia nem radioterapia para o caso, a quimioterapia sistêmica não mostra evidências científicas efetivas no tratamento em doentes com hepatocarcinoma; nem teriam a mesma eficácia do sorafenibe.

g) Existem outros fármacos que tenham a mesma eficiência e eficácia do que aquele que aqui fora solicitado? Existem outros fármacos mais baratos, mesmo que não disponibilizados pelo SUS, e que tenha registro na ANVISA?

BGB-A317, Brivanibe, Cabozantinibe, Donafenibe, Durvalumabe, Hepcortespenlisimut-L, Icaritina, Nivolumabe, Pegargiminase, Pembrolizumabe, Pexastimogene devacirepvec, Ramucirumabe e Regorafenibe são alternativas terapêuticas potenciais, porém não mais baratos e não disponibilizados pelo SUS além de não terem aprovação pela ANVISA para o tratamento do hepatocarcinoma.

h) Havendo tratamento oficial alternativo disponibilizado, esse possui a mesma eficácia daquele realizado a partir do uso do fármaco cuja disponibilização foi requerida nos autos?

Não

i) Qual seria o custo anual com o tratamento requerido pelo paciente? Atentando-se para a prescrição do médico da parte autora.

O custo anual seria R\$140.604,00 (cento e quarenta mil e seiscentos e quatro reais) segundo orçamento nos autos do processo.



j) 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?

Não há perspectiva de cura com o uso do medicamento. A curta expectativa de vida de pacientes Child-Pugh B com CHC avançado como no caso em questão merece mais estudos para avaliar o benefício clínico associado ao tratamento com sorafenibe. O uso do sorafenibe tem indicação em bula aprovada pela ANVISA para o tratamento do carcinoma hepatocelular segundo alguns estudos reduz o risco de óbito em aproximadamente 30% e prolonga a sobrevida em quase três meses do paciente. O tratamento tem custo elevado.

9) Referências

- Maria Bethânia Lopes de Moraes, Daniela Rabelo Reis, Fábio Alves dos Santos, Rayssa Almeida dos Santos e Gisely Balbino Vasconcelos em NOTA TÉCNICA Nº 2666/2018-CGJUD/SE/GAB/SE/MS. DOENÇA: HEPATOCARCINOMA - CID:C22. MINISTÉRIO DA SAÚDE.
- NOTA TÉCNICA Nº 193.NAT-JUS/CE
- Conte VP. Hepatocelular carcinoma. Part 2. Therapy. Arq Gastroenterol 2000;37(2):133-143.
- SORAFENIBE (NEXAVAR®) ®. Bula. ANVISA



- Sorafenibe(Nexavar@)file:///D:/Documents/NAT/NT%20444/
nexavar-epar-product information_pt.pdf
- Carcinoma de fígado no adulto (Portaria SAS/MS nº 602, de 26 de junho de 2012.) em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia, Ministério da Saúde.2014.
- CARCINOMA HEPATOCELULAR: DIAGNÓSTICO E MANEJO CIRÚRGICO.ABCD Arq Bras Cir Dig Artigo de Revisão 2017;30(4):272-278 DOI: /10.1590/0102-6720201700040011.
- Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857
- 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.
- Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, et al. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study. Cancer Med. 2015;4(12):1836-1843.doi:10.1002/cam4.548
- Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in



hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Nov;34(10):1193–201.

- Chaparro M, Gonzales Moreno L, Trapero-Marugan M, et al. Review article: pharmacological therapy for hepatocellular carcinoma with sorafenib and other oral agents. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 1269–77.
- Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, et al. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1344-1354.doi:10.1016/S1470-2045(15)00198-9
- Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável ou avançado. Relatório de Recomendação. Nº 368. CONITEC. Agosto/2018.
- Kumar V, Abbas AK, Aster JC, editors. Robbins & Contran. *Pathologic Basis of Diseases.* 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2014.
- Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: Rename 2020 [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília: Ministério da Saúde, 2020.



- CMED. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos-
Secretaria Executiva. PREÇOS MÁXIMOS DE MEDICAMENTOS
POR PRINCÍPIO ATIVO. Publicada em 01/07/2020, 14h00min.