Nota Técnica 265142

Data de conclusão: 24/09/2024 13:25:49

Paciente

Idade: 62 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Minas do Leão/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 3ª Vara Federal de Porto Alegre

Tecnologia 265142

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: REGORAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: regorafenibe 40mg, 84cp/mês. Tomar 4 cp via oral 1x dia por 21 dias e pausar 7 dias. Uso contínuo.

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 sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: REGORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há.

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: REGORAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: REGORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia:

-

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: REGORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Regorafenibe é um inibidor multiquinase de uso oral que atua em diversas quinases envolvidas na angiogênese tumoral, oncogênese e manutenção do microambiente tumoral, resultando na inibição do crescimento do tumor. Especificamente, ele inibe uma série de receptores tirosina quinase, incluindo o receptor do fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGF 1-3) e receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR-alfa e PDGFR-beta). Ao inibir essas vias, o regorafenibe exerce efeitos antiproliferativos e antiangiogênicos, bloqueando assim as vias que promovem o crescimento tumoral (6).
O regorafenibe na dose de 160 mg por dia por 21 dias a cada 28 dias foi avaliado no estudo RESORCE, de fase III, internacional, multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo, randomizado na proporção de 2:1, em 573 pacientes com carcinoma hepatocelular tratados nas últimas 10 semanas e apresentando progressão ao sorafenibe. Importante ressaltar que um dos critérios de exclusão para os participantes do estudo era ter descontinuado o uso de sorafenibe devido a sua toxicidade (7). A sobrevida global mediana foi de 10,6 meses para o grupo tratado com regorafenibe e 7,8 meses para o grupo placebo [Hazard Ratio (HR) de 0,62 com intervalo de confiança (IC) de 0,50 a 0,78 com p < 0,0001]. A sobrevida livre de progressão foi de 3,1 meses para o grupo tratado com regorafenibe e 1,5 meses para o grupo placebo (HR de 0,45 com IC de 0,37 a 0,56 com p < 0,0001). A taxa de resposta (completa ou parcial) foi de 11% para Regorafenibe e 4% para pacientes tratados com placebo (p = 0,003650) e a taxa de controle da doença (definida como resposta completa, resposta parcial e doença estável mantida durante 6 semanas) foi de 65% nos pacientes tratados com regorafenibe em comparação com 36% no grupo placebo (p <0,000001).
Em relação a segurança do regorafenibe, todos os pacientes que receberam regorafenibe (374 [100%] de 374) apresentaram eventos adversos. Os eventos de grau 3 ou 4 clinicamente relevantes mais comuns relacionados ao tratamento foram hipertensão, reação cutânea mão-pé, fadiga e diarreia. Das 88 mortes reportadas no estudo, 50 [13%] ocorreram no grupo do regorafenibe e 38 [20%] no grupo placebo, sete (2%) foram atribuídas ao regorafenibe e duas (1%) ao placebo (7).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Total
REGORAFENIBE	40 MG COM REV13 CT FR PLAS OPC X 84		R$ 15.527,78	R$ 201.861,14

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(1-CAP). O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e

Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando cabível.

O regorafenibe é produzido pela empresa Bayer sob o nome comercial Stivarga® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em agosto de 2024 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.
Não há parecer da CONITEC para o uso de regorafenibe para carcinoma hepatocelular, assim como não há estudo de custo-efetividade nacional avaliando esta tecnologia para essa doença.
O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) recomendou a incorporação do regorafenibe para pacientes com diagnóstico de CHC irressecável ou metastático com resistência ou intolerância a sorafenibe e com Child-Pugh grau A e performance status de 0 ou 1 (8). Em parecer que avaliou o estudo já citado anteriormente (7) o valor incremental de custo efetividade (ICER) foi definido como um valor entre £44.296 e £51.868 para cada ano de vida ajustado pela qualidade (QALY) em comparação com o tratamento de suporte clínico exclusivo. O acesso a essa medicação pelo sistema de saúde britânico foi realizado através de um desconto não especificado. A agência enfatiza que o estudo utilizado como referência não incluiu pessoas que não toleram sorafenibe, que apresentam doença hepática mais grave ou que têm um estado geral de saúde mais comprometido. Portanto, não se pode presumir que esses pacientes obteriam os mesmos benefícios do regorafenibe observados nos participantes do estudo (8).
Avaliação realizada pelo Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) encontrou uma razão de custo-efetividade incremental ICER para o uso de regorafenibe para tratamento de hepatocarcinoma em pacientes com cirrose Child-Pugh grau A e com resistência e tolerabilidade a sorafenibe em comparação com suporte clínico exclusivo que ficaria entre $152.657 e $175.700 por QALY. O painel apresentou parecer favorável ao reembolso da medicação, porém deveria haver um desconto para aquisição da medicação e que o uso da medicação seja reavaliado por exames de imagem em 6 semanas, para garantir que os pacientes que apresentam progressão de doença possam parar o mais rápido possível o uso de regorafenibe (9).

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

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

Conclusão

Tecnologia: REGORAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: O uso do regorafenibe pleiteado baseia-se em um único estudo clínico, que excluiu pacientes com uso prévio de sorafenibe que apresentaram toxicidade (condição relatada pela parte). Além disso, esse estudo demonstrou um benefício marginal de sobrevida em relação ao grupo controle, de aproximadamente 3 meses.
Além do fato do benefício ser modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não alcança o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema.

Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo da paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença muito grave e cuja expectativa de vida é baixa. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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 [Internet]. Brasília – DF; 2018 [citado 17 de fevereiro de 2020]. Report No.: 368. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf
2. Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CGPCDT. Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas - Carcinoma hepatocelular no adulto [Internet]. Brasília – DF; 2022 jul. Report No.: 756. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/ddt/20221024_portariaconjunta18ddtcarcinomahepatocelularnoadulto.pdf
3. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Médica Bras. outubro de 2013;59:514–24.
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. Clin Liver Dis. 21 de fevereiro de 2019;13(1):1.
5. 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. Hepatol Baltim Md. abril de 2010;51(4):1274–83.
6. UpToDate. Regorafenib: Drug information [Internet]. 2024. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/regorafenib-drug-information?source=history_widget#F15233602
7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. 7 de janeiro de 2017;389(10064):56–66.
8. Overview | Regorafenib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2019 [citado 15 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/ta555
9. Stivarga for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC) – Details | CDA-AMC [Internet]. [citado 15 de agosto de 2024]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/stivarga-unresectable-hepatocellular-carcinoma-hcc-details

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com os relatórios apresentados pela parte autora (Evento 1 - ATESTMED5; Evento 1 - ATESTMED8), trata-se de paciente de 59 anos com diagnóstico de carcinoma hepatocelular com metástases ósseas (estádio clínico IV). O diagnóstico foi realizado em 2018 por meio de exame anatomopatológico, e em novembro do mesmo ano, iniciou tratamento com sorafenibe. Em março de 2020, o uso de sorafenibe foi interrompido devido à toxicidade proibitiva, mesmo após ajustes de dose. Apresenta função hepática compensada (Classificação Child-Pugh A). Nesse contexto, pleiteia tratamento paliativo em segunda linha com regorafenibe.
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). As neoplasias malignas hepáticas primárias são o sexto tipo mais comum de neoplasia maligna e a quarta principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O CHC representa 75 a 85% das neoplasias primárias do fígado, sendo atualmente a complicação mais comum e a principal causa de morte em pacientes com cirrose hepática compensada (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 (2). 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) (5).
A diretriz brasileira para tratamento e diagnóstico do CHC no adulto recomenda a utilização do sistema de classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) para definir conduta médica (2). 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, a recomendação é de quimioterapia paliativa. Existem diversos agentes quimioterápicos avaliados nessa situação, como doxorrubicina, 5-fluoruracil, leucovorina, oxaliplatina e sorafenibe, em monoterapia ou associados. Para tratamento em segunda linha, pode ser empregado regorafenibe, quando os pacientes apresentarem boa capacidade funcional (escores ECOG 0 ou 1) e tiverem apresentado falha terapêutica ao uso de sorafenibe, no entanto, não são candidatos a tal tratamento os pacientes que receberam previamente outros esquemas terapêuticos ou que interromperam o uso de sorafenibe por toxicidade deste medicamento (2). A quimioterapia paliativa apresenta baixa taxa de resposta (<20%) de forma que a sobrevida global é de 8 a 10 meses (1).