Nota Técnica 350978

Data de conclusão: 21/05/2025 12:11:56

Paciente

Idade: 64 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Pelotas/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 Pelotas

Tecnologia 350978

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: via oral

Posologia: tosilato de sorafenibe 200 mg - uso contínuo. Tomar 2 comprimidos por via oral de 12/12h.

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? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: vide CMED.

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 progressão da doença 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 apresentaram limitações importantes: foram selecionados pacientes com boa reserva hepática e sem outras doenças sistêmicas graves; com boa reserva funcional; não havia grupo com tratamento ativo em nenhum dos dois ensaios clínicos (o grupo comparador utilizou placebo). O impacto em sobrevida foi marginal (cerca de 3 meses) com inúmeros efeitos adversos.
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. Posteriormente, 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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Total
TOSILATO SORAFENIBE	DE200 MG COM REV CT BL AL / AL X 60	24	R$ 4.782,90	R$ 114.789,60

* 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 sorafenibe é produzido na forma farmacêutica de comprimidos pelos laboratórios farmacêuticos Bayer S.A. e Accord Farmacêutica LTDA. Em consulta ao painel CMED no site da ANVISA, em setembro de 2024, e aos dados de prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo de um ano de tratamento.
A avaliação econômica realizada pela CONITEC baseou-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 ano de vida salvo (1).
A agência canadense Canada's Drugs Agency 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 menor que 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 baseia-se em dois ensaios clínicos que demonstraram benefício marginal em sobrevida geral (menos de 3 meses) na comparação com placebo, às custas de efeitos adversos graves.
Além do benefício modesto, o fármaco pleiteado apresenta um perfil de custo-efetividade desfavorável - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que 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 fármaco em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. No Brasil, o órgão público instituído para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação de novas tecnologias no SUS (CONITEC) já realizou sua avaliação para o tratamento pleiteado, e emitiu parecer de não incorporação. Finalmente, 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 grave, cuja expectativa de vida é baixa na situação clínica apresentada. 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 à recomendação de não incorporação emitida 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. Report No.: 368. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2018/relatorio_sorafenibe_chc-avancado.pdf/view
2. Mortalidade por Câncer de Fígado e Vias Biliares no Brasil: Tendências e Projeções até 2030 | Revista Brasileira de Cancerologia [Internet]. Available from: https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/435

3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil. [Internet]. Available from: https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer
4. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Médica Bras. 2013;59(5):514–24.
5. 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.
6. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto [Internet]. 2012. (Portaria Número 602). Available from: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Carcinoma_Figado-Adulto.pdf
7. 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.
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 JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378–90.
10. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, 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 AL, 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. Unresectable Hepatocellular Carcinoma | CADTH [Internet]. Available from: https://www.cadth.ca/unresectable-hepatocellular-carcinoma
15. The National Institute for Health and Care Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma TA 474 [Internet]. 2017. Available from: https://www.nice.org.uk/guidance/TA474

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1, ATESTMED6), trata-se de paciente com hepatocarcinoma estágio IV, diagnosticado em 2022, com metástase subcutânea, detectada em abril de 2024 por meio de biópsia, e classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) A. Realizou hepatectomia em 2022. Não possui comorbidades, nem realizou outros tratamentos, assim como não encontra-se atualmente em tratamento (Evento 1, EXMMED2, EXMMED5; Evento 6, LAUDO2, ANEXO4). Nesse contexto, é pleiteado tratamento com tosilato

de sorafenibe.

O carcinoma hepatocelular (ou hepatocarcinoma) (CHC) é um câncer que acomete o fígado, com prevalência de 4,6 casos a cada 100 mil pessoas no Brasil (1). A mortalidade por CHC representa 8,2% de todas as mortes por câncer no mundo; em 2018, foram registrados 841 mil casos e 781 mil óbitos pela doença (2). 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 (3). Ou seja, é uma doença com alta mortalidade, especialmente se detectada em estágios mais avançados, como ocorre com a maioria dos pacientes (4,5). Nessas situações, o tratamento é paliativo e engloba diferentes estratégias (6). 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) (7).

O Ministério da Saúde recomenda a utilização do sistema de classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) para definir conduta médica (5–7). Para pacientes com estadiamento BCLC de estágio A a ressecção cirúrgica é o tratamento considerado de melhor prognóstico, com taxas de cura entre 40% e 50%; o transplante hepático representa uma opção terapêutica para doentes com tumor inicial único de até 5 cm ou até 3 tumores com diâmetro máximo de até 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática, assim como em casos selecionados que atingem tais condições após outro tratamento inicial. Quando as condições clínicas são incompatíveis com estes tratamentos, recomenda-se ablação química por injeção percutânea de etanol ou ablação por radiofrequência. No estágio B, a quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica é a recomendação prevista. Por sua vez, para pacientes em estágio C, a recomendação é de quimioterapia paliativa (6). 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).