Nota Técnica 352343

Data de conclusão: 23/05/2025 10:07:54

Paciente

Idade: 67 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Soledade/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: Juízo A do 2° Núcleo de Justiça 4.0 - RS

Tecnologia 352343

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

Diagnóstico: C22 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: MESILATO DE LENVATINIBE

Via de administração: lenvantinibe 4 mg. Tomar 2 comprimidos VO 1x/dia

Posologia: lenvantinibe 4 mg. Tomar 2 comprimidos VO 1x/dia

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: MESILATO DE LENVATINIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: sim, quimioterapia citotóxica paliativa (5)

Existe Genérico? Sim

Existe Similar? Sim

Descrever as opções disponíveis de Genérico ou Similar: Vide CMED

Custo da Tecnologia

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia: -

Evidências e resultados esperados

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia: Efetividade, eficácia e segurança:
O lenvatinibe é um medicamento de uso oral, que age inibindo receptores tirosina quinase e, com isso, apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico (6). Este medicamento faz parte da mesma classe farmacológica do sorafenibe, outro medicamento estudado para o tratamento do CHC (7).
O lenvatinibe foi avaliado em estudo aberto, de fase 3, multicêntrico e de não inferioridade que recrutou pacientes com CHC irressecável, que não haviam recebido tratamento para doença avançada, em 154 centros em 20 países da Ásia, Europa e América do Norte. Os pacientes eram considerados elegíveis para o estudo se tivessem classificação de Child-Pug A e estadiamento Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) B ou C. Além disso, precisavam ter boa capacidade funcional (ECOG 0 ou 1) e não podiam ter outra doença sistêmica grave. Os pacientes (n=954) foram randomizados para receber lenvatinibe oral ou sorafenibe. O desfecho primário foi a sobrevida global (SG), medida a partir da data da randomização até a data da morte por qualquer causa. A mediana de SG para lenvatinibe foi de 13,6 meses (IC95% de 12,1 a 14,9) e de 12,3 meses para o sorafenibe (IC95% de 10,4 a 13,9). Com este resultado, o lenvatinibe foi considerado não inferior ao sorafenibe (HR de 0,92 com IC95% de 0,79 a 1,06). Os eventos adversos de qualquer grau mais comuns foram hipertensão (201 [42%]), diarreia (184 [39%]), diminuição do apetite (162 [34%]) e diminuição do peso (147 [31%]) para o lenvatinibe, e eritrodisestesia palmo-plantar (249 [52%]), diarreia (220 [46%]), hipertensão (144 [30%]) e diminuição do apetite (127 [27%]) para o sorafenibe.
Para fins de comparação, é importante conhecer os dados do sorafenibe no tratamento do CHC. O principal estudo a avaliar a eficácia do sorafenibe no manejo de CHC avançado chama-se SHARP (do inglês, Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assessment Randomized Protocol) (9). Trata-se de um ensaio clínico de fase III, multicêntrico, multinacional (21 países), duplo-cego, randomizado, com duração de 16 meses. Foram incluídos pacientes diagnosticados com CHC avançado, confirmado por exame histopatológico; sem terapia sistêmica prévia; CHC irressecável ou progressivo após cirurgia ou terapia locorregional; ECOG PS menor ou igual a 2; classificação Child Pugh A (naqueles com cirrose); com expectativa de vida de 12 semanas ou mais; e adequadas funções hepática, renal e hematológica. Pacientes com metástases em linfonodos e em pulmões foram incluídos em proporções equivalentes entre os grupos. Randomizou-se 303 pacientes para grupo placebo e 297 pacientes para uso de sorafenibe. Constatou-se aumento da mediana de sobrevida 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.
Uma primeira 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 (10). Foram encontrados quatro estudos - entre eles, os

dois ensaios clínicos randomizados avaliando o uso de sorafenibe 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% 0,67-1,1) com nível de evidência moderado.
Uma segunda revisão sistemática com metanálise em rede avaliou a eficácia da quimioterapia usual vs os inibidores tirosinoquinase (classe da qual faz parte o lenvatinibe) para tratamento do CHC (11). Um total de 20 ensaios clínicos randomizados foram incluídos. Lenvatinibe foi o melhor tratamento entre inibidores tirosinoquinase, com sobrevida global e sobrevida livre de progressão medianas de 9 e 6,3 meses, sem diferenças significativas nos efeitos adversos em relação a outros medicamentos da mesma classe. A sobrevida global e sobrevida livre de progressão medianas foram 0,70 (IC95% de -0,42 a 1,83) e 2,17 (IC95% de 1,41 a 2,93) meses maiores com lenvatinibe do que com sorafenibe. Entre os agentes de quimioterapia, o esquema FOLFOX4 teve a mais longa mediana de sobrevida global e sobrevida livre de progressão em 7,9 e 4,3 meses, respectivamente, sem efeitos adversos significativos em comparação com outras quimioterapias. Na comparação deste esquema de quimioterapia com o lenvatinibe, não foi observada diferença de sobrevida global: 1,13 meses (IC95% de -1,11 a 3,37).
Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor Unitário*	Valor Anual
MESILATO LENVATINIBE	DE4 MG CAP DURA25 CT BL AL AL X 30		R$ 2.316,76	R$ 57.919,00

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED publicada em julho de 2024. 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.

Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em março de 2025 e com os dados de prescrição juntada ao processo, foi elaborada a tabela acima. A prescrição médica anexada aos autos orienta a administração de 12 mg do mesilato de lenvatinibe. No Brasil, há disponíveis apresentações de 4 mg e 10 mg. Desta forma, o cálculo acima considerou a utilização de 3 cápsulas de 4 mg ao dia, por 1 ano.
A agência canadense Canada's Drug Agency recomenda o reembolso do lenvatinibe para pacientes com CHC avançado, sem tratamentos prévios, com classificação de Child-Pugh A, ECOG 0 ou 1 desde que o custo deste medicamento seja o mesmo do sorafenibe para o tratamento de CHC (12). A agência NICE (National Institute for Health and Care Excellence), do Reino Unido, recomenda o uso do lenvatinibe como uma opção para CHC avançado não tratado e irressecável em adultos, somente se o paciente apresentar classificação Child-Pugh A e ECOG 0 ou 1. Além disso, a incorporação foi recomendada somente se a empresa fornecer o medicamento dentro de acordo de acesso comercial (desconto no preço) (13).
Uma revisão sistemática de 2024 avaliou a custo-efetividade dos inibidores de ponto de verificação imune (ICIs), como o lenvatinide, para o tratamento de carcinoma hepatocelular

(CHC). Os parâmetros avaliados foram o preço dos medicamentos, as taxas de risco para sobrevida livre de progressão e sobrevida global e a utilidade para o estado de saúde. A revisão demonstrou que os medicamentos como lenvatinibe não foram uma intervenção custo-efetiva em CHC avançado, como é o caso da parte autora (14).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: sobrevida global semelhante ao sorafenibe em comparação com o placebo de cerca de 3 meses. Ganho de sobrevida semelhante ao obtido com quimioterapia.

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

Conclusão

Tecnologia: MESILATO DE LENVATINIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Inicialmente, cabe contar que a avaliação de manutenção de tratamento já em uso configura uma decisão particularmente complexa. Apesar de avaliarmos o caso individual, entendemos que a conclusão da avaliação técnica deve alicerçar-se fundamentalmente na avaliação de benefícios a partir da literatura médica para pacientes de mesmo cenário clínico candidatos ao tratamento, tanto para questões de efetividade, custo-efetividade, e impacto orçamentário. Existe evidência demonstrando que o uso de lenvatinibe como terapia sistêmica paliativa em pacientes com CHC avançado demonstra ser não inferior ao sorafenibe. Este, por sua vez, tem evidência de ganho marginal em sobrevida global (cerca de três meses) em comparação com placebo.
Por fim, o medicamento possui custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Nessa linha, agências de análise de tecnologia internacionais foram desfavoráveis à sua incorporação, exceto mediante redução importante de preço. Avaliação de custo-efetividade da tecnologia através de revisão sistemática demonstrou que os medicamentos como lenvatinibe não foram uma intervenção custo-efetiva em CHC avançado, como é o caso da parte autora

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 [acesso em 15 de julho de 2024]. Report No.: 368. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC-Avancado.pdf
2. INCA. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. 2018.[acesso em 15 de julho de 2024]. Disponível em https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-figado/profissional-de-saude
3. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. Rev Assoc Médica Bras. 2013;59(5):514–24.
4. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, staging, and management of hepatocellular carcinoma: 2018 practice guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2018;68(2):723–50.

5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto [Internet]. 2012 [acesso em 15 de julho de 2024]. (Portaria Número 602). Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Carcinoma_Figado-Adulto.pdf
6. Llovet JM, Kelley RK, Villanueva A, Singal AG, Pikarsky E, Roayaie S, Lencioni R, Koike K, Zucman-Rossi J, Finn RS. Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jan 21;7(1):6.
7. 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.
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park JW, Han G, Jassem J, Blanc JF, Vogel A, Komov D, Evans TRJ, Lopez C, Dutcus C, Guo M, Saito K, Kraljevic S, Tamai T, Ren M, Cheng AL. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008;359(4):378–90.
10. 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.
11. Oranratnachai S, Rattanasiri S, Pooprasert A, Tansawet A, Reungwetwattana T, Attia J, Thakkinstian A. Efficacy of First Line Systemic Chemotherapy and Multikinase Inhibitors in Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. Front Oncol. 2021 Mar 31;11:654020.
12. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lenvima for Hepatocellular Carcinoma. Disponível em https://www.cadth.ca/lenvima-hepatocellular-carcinoma-details
13. National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA551]. Published: 19 December 2018. Disponível em https://www.nice.org.uk/guidance/ta551
14. Gong, H., Ong, S.C., Li, F. et al. Cost-effectiveness of immune checkpoint inhibitors as a first-line therapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. Health Econ Rev 14, 48 (2024). https://doi.org/10.1186/s13561-024-00526-2

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 - LAUDO6 e Evento 17 - LAUDO5), trata-se de paciente com diagnóstico de hepatocarcinoma, com estadiamento clínico IV, com metástase intra-hepática. A parte autora foi tratada com quimioembolização em julho de 2024, porém, apresentou progressão da doença. Paciente em uso do medicamento desde agosto de 2024, recebendo o medicamento através do deferimento do pedido de tutela de urgência. Conforme retorno do médico prescritor, por e-mail após solicitação do NATJUS, a parte autora apresenta classificação Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) C (avançado, com invasão portal e metástases) e não apresenta cirrose. Adicionalmente, foram solicitadas informações sobre a resposta clínica do paciente após o início do tratamento com o medicamento, porém, o médico prescritor reportou apenas que novos exames de imagem serão realizados em março, com consulta no final de abril. Neste contexto, foi prescrito o medicamento mesilato de lenvatinibe.
O câncer hepatocelular (CHC) é um câncer que acomete o fígado, com prevalência de 4,6

casos a cada 100 mil pessoas no Brasil (1). Apesar de representar a quinta causa mais frequente de cânceres em homens e a sétima em mulheres, o CHC é o segundo motivo mais comum de morte por cânceres no mundo (2). Ou seja, é uma doença com alta mortalidade, especialmente se detectada em estágios mais avançados, como ocorre com a maioria dos pacientes (3,4). Nessas situações, o tratamento é paliativo e engloba diferentes estratégias (5). A escolha terapêutica depende da capacidade funcional do paciente, da sua função hepática, da presença ou não de cirrose e, se presente, da sua gravidade (classificação Child-Pugh) (6). O Ministério da Saúde recomenda a utilização do sistema BCLC de classificação para definir conduta médica. Conforme o prescritor, o paciente apresenta-se em BCLC de estágio C (3,5,7). Para pacientes com estadiamento BCLC de estágio C, de acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de Câncer de Fígado, o Ministério da Saúde recomenda a quimioterapia paliativa (5). Existem diversos agentes quimioterápicos avaliados nessa situação, como doxorrubicina, cisplatina, 5-fluorouracil, interferon, epirrubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, em monoterapia ou associados. A quimioterapia paliativa apresenta baixa taxa de resposta (<20%) de forma que a sobrevida global é de 8 a 10 meses (1).