

NOTA TÉCNICA

IDENTIFICAÇÃO DA REQUISIÇÃO

SOLICITANTE: MM. Juiz de Direito Dr. Antônio de Souza Rosa

PROCESSO N.º: 50092667920228130433

CÂMARA/VARA: 1ª UJ 1º JD

COMARCA: Montes Claros

I – DADOS COMPLEMENTARES À REQUISIÇÃO:

REQUERENTE: DPL

IDADE: 68 anos

DOENÇA(S) INFORMADA(S): C 22

PEDIDO DA AÇÃO: Mesilato de Lenvatinibe 04 mg

FINALIDADE / INDICAÇÃO: Como opção de terapia antineoplásica paliativa, para o tratamento de carcinoma hepatocelular avançado irresssecável, indisponível na rede pública - SUS

REGISTRO NO CONSELHO PROFISSIONAL: CRMMG 37040

NÚMERO DA SOLICITAÇÃO: 2022.0002943

II – PERGUNTAS DO JUÍZO:

Informação sobre os medicamentos pretendidos, bem como sobre o tratamento prescrito e competência para o seu fornecimento.

III – CONSIDERAÇÕES/RESPOSTAS:

Conforme a documentação apresentada trata-se de paciente com diagnóstico de hepatocarcinoma avançado irresssecável, com doença extra-hepática em suprarrenal, já submetido a quimioembolização. Consta que o paciente encontra-se sintomático, com dor, perda de peso, hiporexia, elevação de bilirrubinas, alterações dermatológicas e gastrointestinais.

Foi prescrito tratamento antineoplásico paliativo com o uso de mesilato de lenvatinibe 12 mg/dia por tempo indeterminado, até máxima resposta/progressão e/ou intolerância (toxicidade inaceitável). O tratamento foi prescrito com o objetivo de terapia antineoplásica paliativa, para retardar a progressão da doença.

As neoplasias malignas hepáticas primárias são a quinta causa de

neoplasia maligna e a terceira principal causa de morte relacionada ao câncer em todo o mundo. O carcinoma hepatocelular (CHC) é uma neoplasia epitelial maligna primária do fígado de alta letalidade, a despeito dos tratamentos existentes. Este tipo de tumor é responsável por 85%-90% dos casos de neoplasias primárias do fígado.

A doença tende a evoluir com sintomas inespecíficos que, na maioria das vezes, relacionam-se com o comprometimento da função hepática, sendo geralmente diagnosticada doença avançada. A história natural da doença, é de importante mortalidade, principalmente após o início dos sintomas. *“A sobrevida a longo prazo é insatisfatória, em relação aos outros tumores, em decorrência da alta taxa de recidiva (>70% em 5 anos) e pela ausência de tratamento adjuvante efetivo”*.⁶

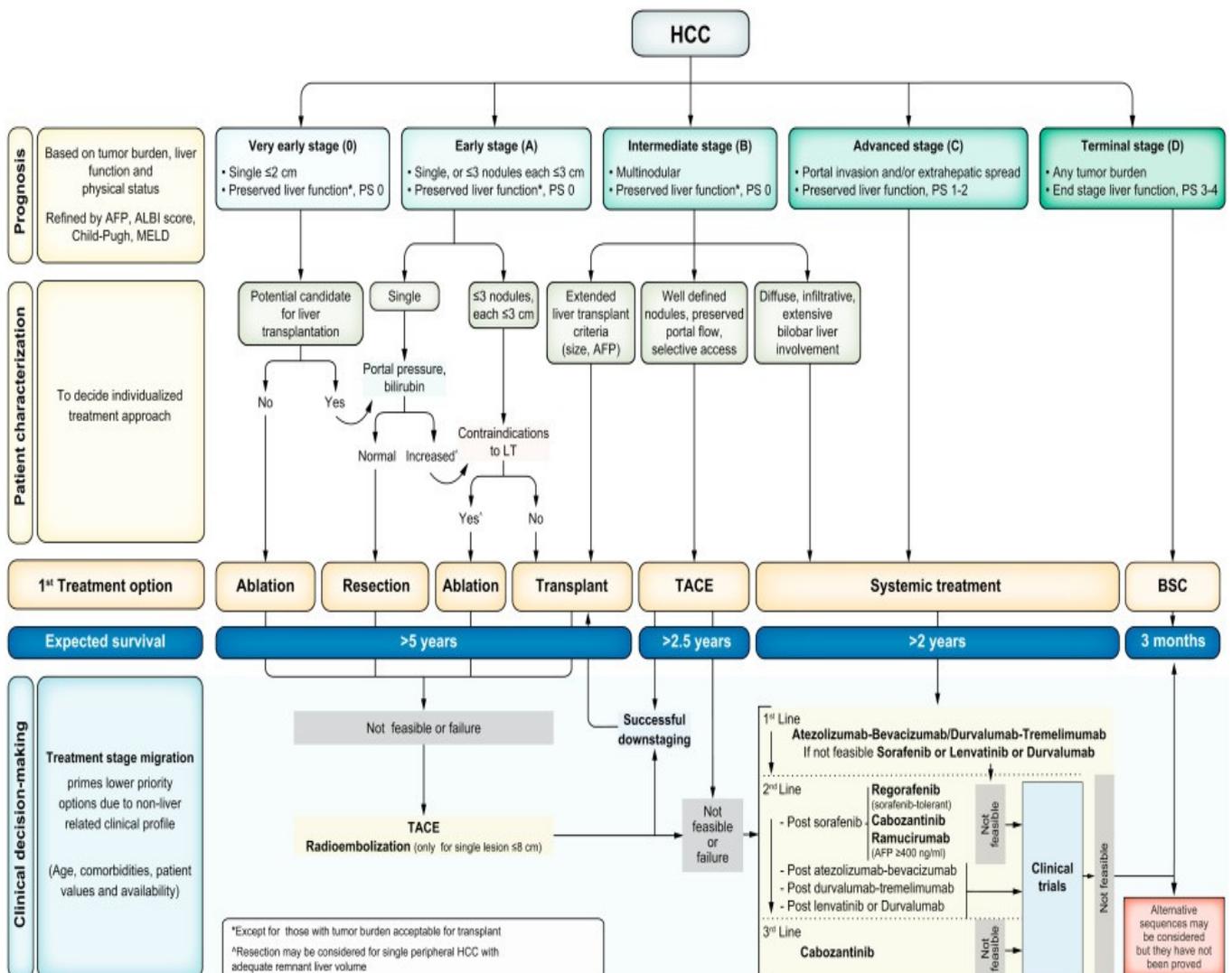
“Em relação ao prognóstico do CHC, sabe-se que pacientes não tratados apresentam sobrevida em 1, 2 e 3 anos de 54%, 40%, e 28%, respectivamente. Já pacientes classificados em estágios intermediários apresentam proporção de sobrevida de 50% no ano 1, 65% no ano 2 e 50% no ano 3. Comparativamente, pacientes avançados apresentam menores frequências de sobrevida nos mesmos anos (em um ano: 29%; em 2 anos: 16%; em 3 anos: 8%)”.⁵

“A sobrevida deve ser o principal parâmetro comparado entre os diferentes métodos terapêuticos. Os tratamentos que oferecem taxas de resposta completa, e assim, um potencial de cura do tumor são: ressecção cirúrgica, transplante e ablação percutânea. Dentre os tratamentos não curativos, o único que apresenta impacto positivo na sobrevida é a quimioembolização transarterial”.³

“Quando a doença é irresssecável, a embolização intra-arterial hepática pode reduzir as dimensões do CHC, tornando-o passível de cirurgia radical em alguns doentes e controlando temporariamente os sintomas. Porém, não há evidências de que a quimioembolização promova aumento do tempo de sobrevida”.²

“O sistema BCLC estabelece um prognóstico de acordo com os 5

estágios que estão vinculados à recomendação de tratamento de primeira linha. O resultado esperado é expresso como a sobrevida mediana de cada estágio tumoral de acordo com as evidências científicas disponíveis. A tomada de decisão clínica individualizada, de acordo com os dados disponíveis em 15 de novembro de 2021, é definida pelas equipes responsáveis por integrar todos os dados disponíveis com o perfil médico individual do paciente. Observe que a função hepática deve ser avaliada além do estadiamento convencional de Child-Pugh. AFP, alfa-fetoproteína; ALBI, albumina-bilirrubina; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer; BSC, melhor cuidado de suporte; ECOG-PS, status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group; LT, transplante de fígado; MELD, modelo de doença hepática terminal; TACE, quimioembolização transarterial”.⁷



Quadro acima se refere à última versão do BCLC publicada em 2018. Considera cinco estágios para classificação do CHC, denominados Zero (Muito Precoce), A (Precoce), B (Intermediário), C (Avançado) e D (Terminal).

*“Houve grandes avanços no armamentário para carcinoma hepatocelular (CHC) desde a última atualização oficial da Clínica Barcelona Prognóstico e tratamento do câncer de fígado (BCLC) estratégia publicada em 2018. Embora houve avanços em todas as áreas, vamos nos concentrar naquelas que levaram a uma mudança de estratégia e vamos discutir porque, apesar de animadores, os dados para intervenções selecionadas ainda são muito imaturos para eles, para ser incorporado em um modelo baseado em evidências para clínicos e pesquisadores. Evidência científica deve ser devidamente classificada de acordo com o estudo design, e enquanto os estudos observacionais são informativos, suas limitações para inferência de causalidade robusta deve ser reconhecida”.*⁷

Pela classificação de *Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC)*, o estágio avançado inclui pacientes com invasão vascular ou disseminação extra-hepática que ainda estão relativamente aptos, como refletido por uma performance status (PS ≤ 2) no estadiamento, e que têm função hepática preservada. Os pacientes BCLC-C (Advanced Stage C) devem ser rigorosamente avaliados para avaliação da viabilidade ou não de terapia antineoplásica sistêmica. Diferentes opções de terapia antineoplásica sistêmica de primeira, segunda e linhas seguintes, são indicadas, se os pacientes cumprirem as características definidas nos ensaios de registro que levaram à aprovação regulatória das terapias atualmente existentes.

A seleção da opção de terapia antineoplásica sistêmica mais adequada, depende da análise criteriosa do perfil clínico, radiológico e bioquímico do paciente, para verificar se ele se enquadra na população-alvo inscrita nos estudos em que foi demonstrada segurança e eficácia da opção terapêutica específica escolhida.

*“A avaliação do estadiamento e classificação do CHC são de fundamental importância para determinação prognóstica, para a definição do tratamento, assim como para a uniformização de ensaios clínicos”.*⁹

A quimioterapia sistêmica convencional não conseguiu demonstrar benefícios em termos de sobrevida para o carcinoma hepatocelular avançado, que tem sido, no máximo, em torno de 12 meses. No Brasil a quimioterapia convencional continua, por vezes, ainda sendo utilizada.

*“Até o momento, as estratégias de tratamento baseadas na QT sistêmica convencional falharam em mostrar benefício, seja em termos de sobrevida ou na redução do tempo de progressão do tumor (nível de evidência forte, grau de recomendação fraco)”.*⁹

Entre as opções de terapia sistêmica antineoplásica atuais existentes (terapias alvo moleculares ou imunoterapia), o sorafenibe tem sido considerado a terapia de 1ª linha para tratamento do Carcinoma Hepatocelular avançado (BCLC-C).

O estudo SHARP, um estudo prospectivo de fase III, randomizado e controlado com placebo, que avaliou o uso do Sorafenibe para o tratamento dos pacientes com carcinoma hepatocelular avançado, obteve uma sobrevida média de 10,7 meses, sendo a média do grupo placebo de 7,9 meses ($p < 0,001$).

*“Quando foi avaliada a sobrevida e a relação custo efetividade da terapia com sorafenibe 250 em pacientes tratados com CHC avançado (228) versus tratamento de suporte (870), observou-se que a média de sobrevida com sorafenibe foi de 150,5 dias versus 62 dias, sendo a droga fator independente de sobrevida. Foram considerados fatores independentes de mau prognóstico a presença de doença avançada (cirrose descompensada). Na doença descompensada não houve uma relação custo/efetiva. Concluem os autores que o sorafenibe está associado a um aumento de sobrevida (inclusive em idosos), não sendo custo efetivo na doença descompensada”.*⁹

O **Mesilato de Lenvatinibe**, um antineoplásico sistêmico oral não disponível na rede pública, que possui indicação de bula para o tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular, que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável, foi comparado ao Sorafenibe no estudo REFLECT.

O lenvatinibe é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase (RTK) que inibe seletivamente as atividades dos receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogênica e oncogênica, incluindo os receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGF), receptores FGFR1, 2, 3, e 4; o receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) receptor PDGFR α , KIT e RET.

O lenvatinibe foi avaliado em um único estudo de não inferioridade, o estudo REFLECT, um ensaio clínico randomizado de fase 3, aberto, multicêntrico, com 954 participantes, que comparou o lenvatinibe com o sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular irresssecável. A qualidade da evidência foi classificada como baixa a moderada pelo GRADE.

O resultado do desfecho de sobrevida global média, alcançou pequena diferença entre as intervenções avaliadas quanto a sobrevida global (aumento de 1,3 meses - evidência de qualidade moderada). Lenvatinibe 13,6 (12,1 a 14,9 meses) e 12,3 (10,4 a 13,9 meses) para o sorafenibe. Quanto a sobrevida livre de progressão (3,7 meses; evidência de baixa qualidade) e taxa de resposta objetiva (evidência de baixa qualidade). Não foi observada diferença na qualidade de vida entre as intervenções utilizadas.

No **caso concreto**, trata-se de paciente sintomático, com diagnóstico de carcinoma hepatocelular avançado, que requer terapia antineoplásica sistêmica paliativa não isenta de risco e indisponível na rede pública. Não foram apresentados dados clínicos individuais do paciente, que possibilitem afirmar que a indicação da terapia antineoplásica paliativa de alto custo requerida se justifica. Uma porcentagem significativa de pacientes, não preenche os critérios para a alocação da terapia sistêmica paliativa proposta de acordo com seu estágio.

Não há expectativa de cura com o uso do lenvatinibe. A expectativa de vida para pacientes classificados como BCLC-C (classificação do autor) gira em torno de 01 ano (média de 04 a 10 meses). A melhor resposta de terapia

antineoplásica sistêmica possível, traduz-se na possibilidade de pequeno aumento na sobrevida global de poucos dias/meses. A curta expectativa de vida de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado como no caso em tela, exige maior rigor na avaliação da relação custo/benefício associado ao tratamento com lenvatinibe.

A conclusão do NATJUS-TJMG, não difere da conclusão da Nota Técnica nº 59511 do CNJ, de 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”*.

“O tratamento do CHC deve, sempre que possível, ser discutido por uma equipe multidisciplinar, permitindo uma abordagem completa e individualizada do paciente (nível de evidência baixo; grau de recomendação forte)”.⁹

Há momentos em que é preciso enfrentar com racionalidade a finitude da vida, os limites da ciência e dos recursos terapêuticos. Há momentos em que é preciso reconhecer que não é possível tratar / combater a doença, é preciso tratar o doente, proporcionando-lhe assistência oncológica integral que lhe garanta o máximo de qualidade de vida possível, dentro da perspectiva do tratamento de suporte paliativo, numa relação de custo-benefício e efetividade justificável, principalmente dentro do contexto de recursos finitos na saúde pública – SUS.

IV – REFERÊNCIAS:

1) Ensaio Clínico. REFLECT-a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. Journal of Gastroenterology. 2020 janeiro;55(1):113-122. doi:10.1007/s00535-019-01642-1.Epub 2019, 12 de novembro.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31720835/>

2) Relatório de Recomendação, Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto. CONITEC, maio 2022.

http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2022/20220520_Relatorio_DDT_CHC_CP_31.pdf

3) Protocolo Carcinoma Hepatocelular – USP, 2017.

<http://www.hu.usp.br/wp-content/uploads/sites/273/2017/05/protocolochc.pdf>

4) Nota Técnica nº 59511, CNJ. Mesilato de Lenvatinibe para tratamento de Carcinoma de Células Hepáticas. 29 de dezembro de 2021.

<https://www.cnj.jus.br/e-natjus/notaTecnica-dados.php?output=pdf&token=nt:59511:1642602291:1c047b095c3b4ee3a827b657c8078b590792a299da11aa62816f8c59934c3cda>

5) Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, Nº UAT 238, ANS. 2019/2020. Lenvatinibe, tratamento de primeira linha para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável.

6) Carcinoma Hepatocelular, Curso Continuo de Cirurgia Geral – CBC – São Paulo 25/07/2015. Departamento de Cirurgia Abdominal A. C. Camargo Cancer Center.

<https://cbcsp.org.br/wp-content/uploads/2016/12/Carcinoma-Hepatocelular.pdf>

7) BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. Journal of Hepatology 2022 vol. 76 j 681–693.

<https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2821%2902223-6>

8) Portaria Nº 602 de 26 de junho de 2012. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto.

<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2012/cancer-de-figado-no-adulto-diretrizes-diagnosticas-e-terapeuticas.pdf>

9) Atualização das Recomendações da Sociedade Brasileira de Hepatologia para o Diagnóstico e Tratamento do Carcinoma Hepatocelular. Consenso da Sociedade Brasileira de Hepatologia (SBH).

https://sbhepatologia2.websiteseuro.com/pdf/diretrizes/Diretriz_de_CHC_2019.pdf

V – DATA: 21/07/2022

NATJUS – TJMG