

NOTA TÉCNICA Nº 0135/2025 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº: 5002779-76.2024.4.03.6143
- 1.3. Data da Solicitação: 19/12/2024
- 1.4. Data da Resposta: 28/01/2025

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 22/06/1956 - 68 anos
- 2.2. Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Piracicaba/SP
- 2.4. Histórico da doença: HEPATOCARCINOMA/CID 10 C22
A princípio, neoplasia de próstata, submetido à Radioterapia em 2017.
Neste ano de 2024, paciente portador de Hepatocarcinoma, com metástase.

Tratamentos já realizados: Iniciou, em fevereiro de 2024, tratamento paliativo com Sorafenibe 400mg VO 12/12h, uso contínuo. Suspenso em 19/07/2024 por efeitos colaterais como toxicidade gastrointestinal e hematológica (plaquetopenia), além de queda de performance, baixa aceitação alimentar, perda de peso, elevação de bilirrubinas e marcadores hepáticos.

3. Quesitos formulados pelo(a) Magistrado(a)

1 – Considerando as condições descritas no relatório médico acostado aos autos, a parte autora se enquadra na especificação do público-alvo descrito na bula do medicamento?

Dentre os documentos encaminhados para elaboração deste parecer, não consta um relatório médico que descreva clinicamente as comorbidades e o estado clínico do paciente. Não há menção aos diagnósticos, medicamentos, funcionalidade, escores de seguimento aplicados rotineiramente em hepatopatopatas.

2 – Há evidências científicas que justifiquem o uso do medicamento para o tratamento da doença que acomete a parte autora? Em caso positivo, citar as evidências científicas.

Sim, entretanto, apesar das evidências científicas, não é possível concluir que seria o tratamento mais indicado para a parte autora por ausência de maiores dados a respeito da sua condição clínica e comorbidades. Evidências científicas são citadas nos itens 5.1 e 5.2.

3- Justifica-se a alegação de urgência noticiada na petição inicial?

Não, paciente em tratamento paliativo desde fevereiro de 2024.

4- O medicamento requerido é registrado na ANVISA?

Sim, n.º 1697700040011

5 – Em caso negativo, há pedido de registro do medicamento no Brasil? Se houver pedido de registro, apresentar informações sobre a tramitação do pedido de registro (data, fase em que se encontra, etc.);

6 – O medicamento pleiteado é registrado em renomadas agências de regulação no exterior (ex. EUA, União Européia, Japão)? Em caso positivo quais?

O medicamento foi incorporado pelo National Institute for Health and Care Excellence em dezembro de 2022 para o sistema de saúde do Reino Unido em pacientes com carcinoma hepatocelular com exposição prévia ao sorafenibe e que sejam fornecidos em valor negociado pela indústria que o produz. O medicamento foi incorporado para o sistema de saúde canadense no ano de 2020 desde que paciente com uso prévio de sorafenibe ou levantinibe e custo baixado para nível aceitável para análise de custo-efetividade pertinente àquele país.

7- O medicamento pode ser considerado órfão ou existem outras tecnologias disponíveis no SUS, de eficácia comprovada cientificamente, sejam eles cirúrgicos, terapêuticos ou medicamentosos, que ainda não tenham sido ministrados à parte autora e que se encontrem no rol dos recursos disponibilizados pelo SUS?

Com os dados que foram fornecidos sobre a condição clínica e tratamentos realizados pela parte autora não é possível afirmar qual outra tecnologia seria viável para efeito comparativo.

8 – O medicamento requerido é o único possível para o tratamento da parte autora e, portanto, pode ser considerado imprescindível?

Não.

9 – É possível que seja estabelecido um comparativo (custo x efetividade), entre o medicamento indicado no item anterior e o medicamento pleiteado?

Não é possível.

10 – Quais os riscos caso a parte autora não utilize o medicamento requerido?

Devido à ausência de maiores dados a respeito da condição clínica e comorbidades da parte autora não é possível mensurar riscos pela não utilização ou pela utilização do medicamento.

11 – Há algum posicionamento da CONITEC acerca do uso do medicamento requerido para o tratamento da enfermidade que acomete a parte autora?

CONITEC emitiu decisão de não incorporação no SUS do medicamento para tratamento de segunda linha para pacientes com carcinoma de células renais metastático. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto não recomenda seu uso.

12 – Apresente outros elementos que considere importante para análise do caso:

13 – Há evidências científicas?

Sim, vide itens 5.1 e 5.2.

14 – Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência a Emergência do CFM?

Não, paciente em tratamento paliativo desde fevereiro de 2024.

TEMA 6 E. STF

(a) Negativa do fornecimento do medicamento na via administrativa;

não

(b) Impossibilidade de substituição por outro medicamento constante nas listas do SUS e dos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas;

sim

(c) comprovação, à luz da medicina baseada em evidências, da eficácia, acurácia, efetividade e segurança do fármaco, necessariamente respaldadas por evidências científicas de alto nível, ou seja, unicamente ensaios clínicos randomizados e revisão sistemática ou meta-análise;

sim

(d) imprescindibilidade clínica do tratamento, comprovada mediante laudo médico fundamentado, descrevendo inclusive qual o tratamento já realizado;

não

4. Descrição da Tecnologia

4.1. Tipo da tecnologia: Medicamento

Cabozantinibe 20 mg

Tomar 3 comprimidos de 20 mg por dia, via oral. Caixa com 30 comprimidos.

4.2. Princípio Ativo: **LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE**

4.3. Registro na ANVISA: **1697700040011**

4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: **Não**

4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: **Não há**

4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: **Não**

4.7. Custo da tecnologia:

4.7.1. Denominação genérica: **LEVOMALATO DE CABOZANTINIBE**

4.7.2. Laboratório: **BEAUFOUR IPSEN FARMACÊUTICA LTDA**

4.7.3. Marca comercial: **CABOMETYX**

4.7.4. Apresentação: **20 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30**

4.7.5. Preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 13.527,88**

4.8. Tratamento anual:

4.8.1. Dose diária recomendada: **Tomar 3 comprimidos de 20 mg por dia, via oral.**

4.8.2. Custo anual - preço máximo de venda ao Governo: **R\$ 487.003,68**

4.9. Fonte do custo da tecnologia: **Lista de preços da ANVISA/CMED. Referência janeiro/2025. Disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>**

4.10. Recomendações da CONITEC:

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto não recomenda seu uso.

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O Cabozantinibe é um inibidor receptor proinvasivo de tirosino quinases, incluindo AXL, FLT-3, KIT, MER, MET, RET, ROS1, TIE-2, TRKB, TYRO3, VEGFR-1, 2 e 3. Desta forma, o medicamento induz apoptose (morte programada) de células cancerígenas, suprime crescimento tumoral, assim como o surgimento de metástases e a angiogênese (surgimento de vasos sanguíneos).

O medicamento foi estudado em ensaio clínico fase II publicado no *Annals of Oncology* no ano de 2017. O estudo sugeriu benefício clínico. Os eventos adversos mais comuns graus 3 e 4 foram: diarreia, síndrome mão-pé, plaquetopenia; todos apresentaram melhora com redução de dose.

Em seguida, o medicamento foi estudado em ensaio clínico fase III chamado CELESTIAL publicado no *New England Journal of Medicine* no ano de 2018. O estudo envolveu pacientes com carcinoma hepatocelular avançado refratário a tratamento com sorafenibe. O estudo foi positivo para o desfecho primário sobrevida global em que o grupo intervenção apresentou sobrevida de 10,2 meses versus 8 meses no grupo placebo, achado estatisticamente significativo. Os eventos adversos mais comuns foram: eritrodismetia palmoplantar, hipertensão arterial, alteração de enzimas hepáticas, fadiga e diarreia. Nesta publicação os pacientes recrutados deveriam ter carcinoma hepatocelular sem proposta curativa, um escore de Child-Pugh classe A, ter recebido um tratamento prévio sem sucesso com sorafenibe, um escore de funcionalidade ECOG 0 ou 1, função renal normal e medidas hematimétricas normais.

Medicamento cabozantinibe não foi avaliado para incorporação nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas de julho de 2022. O medicamento foi incorporado pelo National Institute for Health and Care Excellence em dezembro de 2022 para o sistema de saúde do Reino Unido em pacientes com carcinoma hepatocelular com exposição prévia ao sorafenibe e que sejam fornecidos em valor negociado pela indústria que o produz. O medicamento foi incorporado para o sistema de saúde canadense no ano de 2020 desde que paciente com uso prévio de sorafenibe ou levantinibe e custo baixado para nível aceitável para análise de custo-efetividade pertinente àquele país.

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Em um ensaio clínico de fase 3 o medicamento demonstrou benefício estatisticamente significativo em um desfecho relevante que é a sobrevida global. No entanto, nota-se que, numa perspectiva clínica, o benefício é limitado ao prover um ganho de cerca 2 meses de sobrevida global. Este discreto benefício foi encontrado em um perfil clínico de paciente com marcadores de doença menos grave, como escores Child-Pugh classe A e ECOG 0 ou 1.

Dentre os documentos encaminhados para elaboração deste parecer, não consta um relatório médico que descreva clinicamente as comorbidades e o estado clínico do

paciente. Não há menção aos diagnósticos, medicamentos, funcionalidade, escores de seguimento aplicados rotineiramente em hepatopatas.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

O medicamento possui evidência estatística de benefício em sobrevida global, apesar de o resultado poder ser classificado, no máximo, como discreto. Este resultado foi observado em um perfil clínico muito específico de pacientes e não se pode afirmar se o paciente em questão se enquadraria neste perfil.

Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de urgência e emergência do CFM?

() SIM, com potencial risco de vida

() SIM, com risco de lesão de órgão ou comprometimento de função

(X) NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braiteh F, Vogelzang N, Spira A, Foster P, Lee Y, Van Cutsem E. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol.* 2017 Mar 1;28(3):528-534. doi: 10.1093/annonc/mdw651. PMID: 28426123; PMCID: PMC5391701.
2. Xiang Q, Chen W, Ren M, Wang J, Zhang H, Deng DY, Zhang L, Shang C, Chen Y. Cabozantinib suppresses tumor growth and metastasis in hepatocellular carcinoma by a dual blockade of VEGFR2 and MET. *Clin Cancer Res.* 2014 Jun 1;20(11):2959-70. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2620. Epub 2014 Apr 3. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2016 May 1;22(9):2312. PMID: 24700742.
3. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, Cicin I, Merle P, Chen Y, Park JW, Blanc JF, Bolondi L, Klumpen HJ, Chan SL, Zagonel V, Pressiani T, Ryu MH, Venook AP, Hessel C, Borgman-Hagey AE, Schwab G, Kelley RK. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018 Jul 5;379(1):54-63. doi: 10.1056/NEJMoa1717002. PMID: 29972759; PMCID: PMC7523244.
4. Kelley RK, Meyer T, Rimassa L, Merle P, Park JW, Yau T, Chan SL, Blanc JF, Tam VC, Tran A, Dadduzio V, Markby DW, Kaldate R, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Abou-Alfa GK. Serum Alpha-fetoprotein Levels and Clinical Outcomes in the Phase III CELESTIAL Study of Cabozantinib versus Placebo in Patients with Advanced Hepatocellular Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2020 Sep 15;26(18):4795-4804. doi:

10.1158/1078-0432.CCR-19-3884. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32636319; PMCID: PMC7779341.

5. Diretrizes diagnósticas e terapêuticas - número 756 - Carcinoma hepatocelular no adulto - julho de 2022
6. Cabozantinib for previously treated advanced hepatocellular carcinoma - National Institute for Health and Care Excellence - dezembro de 2022
7. Pan-Canadian Oncology Drug Review - Cabozantinibe para carcinoma hepatocelular - abril de 2020

5.6. Outras Informações – conceitos:

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde. A CONITEC é um órgão colegiado de caráter permanente do Ministério da Saúde, que tem como função essencial assessorar na definição das tecnologias do SUS. É responsável pela avaliação de evidências científicas sobre a avaliação econômica, custo-efetividade, eficácia, a acurácia, e a segurança do medicamento, produto ou procedimento, e avaliação econômica: custo-efetividade.

RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

O RENAME é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. É uma lista de medicamentos que reflete as necessidades prioritárias da população brasileira, contemplando o tratamento da maioria das patologias recorrentes do país.
<https://www.conass.org.br/wp-content/uploads/2022/01/RENAME-2022.pdf>

REMUME - Relação Municipal de Medicamentos Essenciais

A REMUME é uma lista padronizada de medicamentos adquiridos pelo município, norteadas pela RENAME (Relação Nacional de Medicamentos) que atende às necessidades de saúde prioritárias da população, sendo um importante instrumento orientador do uso de medicamentos no município.

ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar

A ANS é a agência reguladora do setor de planos de saúde do Brasil. Tem por finalidade institucional promover a defesa do interesse público na assistência suplementar à saúde, regulando as operadoras setoriais, contribuindo para o desenvolvimento das ações de saúde no país.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

A ANVISA é uma agência reguladora vinculada ao Ministério da Saúde e sua finalidade é fiscalizar a produção e consumo de produtos submetidos à vigilância sanitária como medicamentos, agrotóxicos e cosméticos. A agência também é responsável pelo controle sanitário de portos, aeroportos e fronteiras.

PROTOS COLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT) - regramentos do Ministério da Saúde que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravamento à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. São baseados em evidência científica e consideram critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas.

FINANCIAMENTO DA ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA é de responsabilidade das três esferas de gestão do SUS, conforme estabelecido na Portaria GM/MS n. 204/2007, os recursos federais são repassados na forma de blocos de financiamento, entre os quais o Bloco de Financiamento da Assistência Farmacêutica, que é constituído por três componentes:

» **Componente Básico da Assistência Farmacêutica:** destina-se à aquisição de medicamentos e insumos no âmbito da Atenção Primária em saúde e àqueles relacionados a agravos e programas de saúde específicos, inseridos na rede de cuidados deste nível de atenção. O Componente Básico da Assistência Farmacêutica (Cbaf) inclui os medicamentos que tratam os principais problemas e condições de saúde da população brasileira na Atenção Primária à Saúde. O financiamento desse Componente é responsabilidade dos três entes federados. A responsabilidade pela aquisição e pelo fornecimento dos itens à população fica a cargo do ente municipal, ressalvadas as variações de organização pactuadas por estados e regiões de saúde.

» **Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica:** financiamento para o custeio dos medicamentos destinados ao tratamento de patologias que, por sua natureza, possuem abordagem terapêutica estabelecida. Este componente é financiado pelo Ministério da Saúde, que adquire e distribui os insumos a ele relacionados. O Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf) destina-se ao acesso dos medicamentos e insumos destinados aos agravos com potencial de impacto endêmico e às condições de saúde caracterizadas como doenças negligenciadas, que estão correlacionadas com a precariedade das condições socioeconômicas de um nicho específico da sociedade. Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo Ministério da Saúde, cabendo aos demais entes da federação o

recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

» **Componente Especializado da Assistência Farmacêutica:** este componente tem como principal característica a busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, de agravos cujas abordagens terapêuticas estão estabelecidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Estes PCDT estabelecem quais são os medicamentos disponibilizados para o tratamento das patologias contempladas e a instância gestora responsável pelo seu financiamento. O Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (Ceaf) é uma estratégia de acesso a medicamentos, no âmbito do SUS, para doenças crônico-degenerativas, inclusive doenças raras, e é caracterizado pela busca da garantia da integralidade do tratamento medicamentoso, em nível ambulatorial, cujas linhas de cuidado estão definidas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) publicados pelo Ministério da Saúde. Os medicamentos que constituem as linhas de cuidado para as doenças contempladas neste Componente estão divididos em três grupos de financiamento, com características, responsabilidades e formas de organização distintas.

Considerações NAT-Jus/SP: A autoria do presente documento não é divulgada por motivo de preservação do sigilo.

Equipe NAT-Jus/SP