

NOTA TÉCNICA Nº 1991/2023 - NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Origem: 1ª Vara Federal de Botucatu
- 1.3. Processo nº: 5000515-59.2023.4.03.6131
- 1.4. Data da Solicitação: 24/05/2023
- 1.5. Data da Resposta: 02/06/2023

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 29/05/1957 – 66 anos
- 2.2 Sexo: Masculino
- 2.3. Cidade/UF: Botucatu/SP
- 2.4. Histórico da doença: Carcinoma Hepatocelular

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

4. Descrição da Tecnologia

- 4.1. Tipo da tecnologia: MEDICAMENTO - **CABOZANTINIB 40MG**
- 4.2. Princípio Ativo: Cabozantinibe
- 4.3. Registro na ANVISA: 1697700040028
- 4.4. O produto/procedimento/medicamento está disponível no SUS: Não
- 4.5. Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar: quimioterapia paliativa com outros medicamentos, tratamento não medicamentoso (por exemplo, radioterapia) e tratamento de suporte. Para o tratamento do câncer, no âmbito do Sistema Único de Saúde, não há uma lista específica de medicamentos. Nos estabelecimentos de saúde relacionados para o tratamento oncológico, o fornecimento de medicamentos é feito via autorização de procedimento de alta complexidade (APAC), conforme os procedimentos tabelados. Assim, esses serviços devem oferecer assistência especializada e integral ao paciente com câncer, atuando no diagnóstico e tratamento do paciente, sendo ressarcidos quando da realização dessa assistência, inclusive farmacêutica, de acordo com valores pré-estabelecidos na Tabela de Procedimentos do SUS
- 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
 - 4.7.3. Apresentação: 40 MG COM REV CT FR PLAS PEAD OPC X 30

4.7.4. Preço máximo de venda ao Governo: R\$ 32.443,92

4.7.5. Preço máximo de venda ao Consumidor: R\$ 58.225,37

4.8. Fonte do custo da tecnologia: Lista de preços de medicamentos da ANVISA/CMED. Referência maio/2023.

4.9. Recomendações da CONITEC: Não avaliado para esta indicação

5. Discussão e Conclusão

5.1. Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

Para pacientes previamente tratados com sorafenibe, o cabozantinibe demonstrou melhorar a sobrevida global em comparação com o tratamento de suporte isolado. Considera-se o cabozantinibe uma alternativa à monoterapia com nivolumabe/ipilimumabe ou pembrolizumabe para tratamento de segunda linha após progressão com sorafenibe.

A eficácia do cabozantinibe em pacientes com CHC avançado previamente tratado foi demonstrada no estudo CELESTIAL de fase III (Abou-Alfa, 2018), no qual 707 pacientes com CHC avançado e progressivo e não pior do que a cirrose classe A de Child-Pugh foram aleatoriamente designados para cabozantinibe ou placebo. Na população de pacientes recebendo tratamento de segunda ou terceira linha após tratamento anterior com sorafenibe, a sobrevida global mediana foi significativamente melhor com cabozantinibe (10,2 versus 8,0 meses), e a diferença foi mais pronunciada quando a análise foi limitada a pacientes cuja única terapia prévia foi sorafenibe (sobrevida global mediana 11,3 versus 7,2 meses). Em uma análise posterior, o cabozantinibe melhorou os resultados em relação ao placebo em uma variedade de níveis basais do marcador tumoral alfa-fetoproteína (Kelley, 2020).

Com base nesses dados, o cabozantinibe foi aprovado em janeiro de 2019 para o tratamento de pacientes com CHC previamente tratados com sorafenibe. As diretrizes baseadas em consenso da NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*, organização americana) recomendam considerar o cabozantinibe apenas para pacientes com cirrose não pior que Child-Pugh classe A, embora segurança e eficácia tenham sido sugeridas em pacientes com disfunção hepática albumina-bilirrubina grau 1 ou 2 (Kelley, 2022; NCCN, 2021).

A alternativa sugerida pelo PCDT da doença na situação atual é o regorafenibe. O regorafenibe foi associado a um prolongamento significativo na sobrevida global mediana (10,6 versus 7,8 meses, *hazard ratio* para morte 0,63), bem como a taxas significativamente mais altas de resposta antitumoral objetiva (11 versus 4 por cento, nenhuma completa) e controle da doença (resposta objetiva mais doença estável; 65 contra 36 por cento) (Bruix, 2017).

Não há estudo de comparação direta entre regorafenibe e cabozantinibe, mas foi realizada meta-análise de comparação indireta (Chen, 2021), com os seguintes resultados: Um total de 4 ensaios clínicos randomizados incluindo 2.137 pacientes preencheram os critérios de elegibilidade e foram inscritos. Comparações indiretas mostraram que não houve diferença estatística observada na comparação indireta de sobrevida livre de doença, sobrevida global, resposta objetiva ou taxa de controle da doença entre os agentes de regorafenibe, cabozantinibe e ramucirumabe em pacientes com CHC avançado com α -fetoproteína (AFP) elevada (400 ng/mL ou mais alto). No entanto, em pacientes com AFP de baixo nível (inferior a 400 ng/mL), regorafenibe foi o único agente associado a superioridade significativa na sobrevida global, em comparação com placebo (taxa de risco 0,67, 95% CI, 0,50-0,90).

5.2. Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Melhora da sobrevida global (11,3 versus 7,2 meses) em comparação ao placebo.

5.3. Parecer

() Favorável

(X) Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada:

A medicação pleiteada foi estudada para a situação proposta, com evidência de benefício relacionada à sobrevida global. As evidências que sustentam o uso do cabozantinibe no tratamento do CHC avançado com progressão após tratamento com sorafenibe são de boa qualidade metodológica e apresentam ganho de sobrevida livre de progressão e aumento de sobrevida global em cerca de 3 e 2 meses, respectivamente.

Entretanto, de acordo com o PCDT da doença, a próxima alternativa terapêutica preconizada seria o regorafenibe, não havendo nos relatórios médicos justificativa que impeça seu uso. Por outro lado, o paciente já iniciou o uso de cabozantinibe.

Mostra-se imperativo esclarecer a dinâmica do tratamento oncológico. O esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. O valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento da neoplasia. A partir do momento em que um hospital é habilitado para prestar assistência oncológica pelo SUS, a responsabilidade pelo fornecimento do medicamento antineoplásico é desse hospital, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos.

Para acesso via SUS, sugere-se que a equipe de saúde que acompanha a paciente a encaminhe para um centro de tratamento do SUS. Esses centros possuem políticas próprias de financiamento do tratamento oncológico

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

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

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, Klümpen 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

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE, SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. PORTARIA CONJUNTA Nº 18, de 14 de OUTUBRO de 2022. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma Hepatocelular no Adulto. Brasília, 2022. Disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/portaria-conjunta-no-18-ddt-carcinoma-hepatocelular-no-adulto.pdf>

Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, Pracht M, Yokosuka O, Rosmorduc O, Breder V, Gerolami R, Masi G, Ross PJ, Song T, Bronowicki JP, Ollivier-Hourmand I, Kudo M, Cheng AL, Llovet JM, Finn RS, LeBerre MA, Baumhauer A, Meinhardt G, Han G; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):56-66

Chen J, Wang J, Xie F. Comparative efficacy and safety for second-line treatment with ramucirumab, regorafenib, and cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma progressed on sorafenib treatment: A network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Sep 24;100(38):e27013

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

Kelley RK, Miksad R, Cicin I, Chen Y, Klümpen HJ, Kim S, Lin ZZ, Youkstetter J, Hazra S, Sen S, Cheng AL, El-Khoueir AB, Meyer T, Abou-Alfa GK. Efficacy and safety of cabozantinib for patients with advanced hepatocellular carcinoma based on albumin-bilirubin grade. Br J Cancer. 2022 Mar;126(4):569-575

NCNN. NCNN Guidelines for patients. Liver Cancer, 2021. Disponível em <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/liver-hp-patient.pdf>

5.6. Outras Informações:

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

Equipe NAT-Jus/SP