

NOTA TÉCNICA Nº 2724/2024- NAT-JUS/SP

1. Identificação do solicitante

- 1.1. Solicitante: [REDACTED]
- 1.2. Processo nº 5000341-16.2024.4.03.6131
- 1.3. Data da Solicitação: 09/05/2024
- 1.4. Data da Resposta: 15/05/2024

2. Paciente

- 2.1. Data de Nascimento/Idade: 24/11/1958 – 65 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 60MG
- 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: vide abaixo
- 4.6. Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar: não
- 4.7. Recomendações da CONITEC: não avaliado nesse contexto

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: eritrodisestesia palmoplantar, hipertensão arterial, alteração de enzimas hepáticas, fadiga e diarreia.

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:

Paciente do sexo masculino, 65 anos de idade, com diagnóstico de carcinoma hepatocelular. Submetido a dois procedimentos de quimioembolização. Em seguida, realizado sorafenibe, porém paciente apresentou diarreia e dor abdominal, necessitando suspender o medicamento. Solicitado cabozantinibe como segunda linha.

5.3. Parecer

Favorável

Desfavorável

5.4. Conclusão Justificada: medicamento com ganho de sobrevida global identificado em ensaio clínico fase III, já incorporado aos sistemas de saúde do Reino Unido e do Canadá. Ressalta-se que o Ministério da Saúde e as Secretarias de Saúde não distribuem nem fornecem medicamentos contra o câncer, assim como a tabela de procedimentos quimioterápicos do SUS não se refere a medicamentos, mas sim, situações tumorais e indicações terapêuticas especificadas em cada procedimento descrito e independentes de esquema terapêutico utilizado (a tabela pode ser acessada em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>). O SUS prevê a organização da atenção oncológica por meio da criação e manutenção de Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) e Centros de Assistência Especializada em Oncologia (CACON). A responsabilidade de incorporação e fornecimento de medicamentos é de cada hospital credenciado, seja ele público ou privado, com ou sem fins lucrativos. A portaria nº 140, de 27 de fevereiro de 2014 normatiza sobre o funcionamento de UNACON e CACON e informa que cada instância “deve, obrigatoriamente, ser a porta de entrada deste usuário, responsabilizando-se pela prescrição e avaliação do usuário que será atendido também no serviço adicional”. Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias

Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por pacientes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que, livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes.

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

(X) SIM, com potencial risco de vida

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

() NÃO

5.5. Referências bibliográficas:

1. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, Yang TS, Su WC, Burris H, Braithel 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:

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

Equipe NAT-Jus/SP