

30/07/2015

**NT 32/2015**

**Sorafenibe (Nexavar®) em hepatocarcinoma**

**SOLICITANTE :** Juíza Adriana Fonseca Barbosa Mendes

Juíza da 2ª Vara Cível da Comarca de Viçosa

**NÚMERO DO PROCESSO:** 0086026-08.2013.8.13.0713

Ré: PLAMHUV PLANO DE ASSISTÊNCIA MÉDICO-HOSPITALAR DE VIÇOSA  
E OUTRO(S).

**SOLICITAÇÃO/ CASO CLÍNICO**

**Dados extraídos do processo**

“Paciente de 60 anos é portador de diversas e graves enfermidades como diabetes, hipertensão e cirrose hepática. Ademais foi aposentado por invalidez, não consegue mover um dos braços. Este mês, após realização de alguns exames, foi diagnosticado hepatocarcinoma. Segundo receituário médico o requerente necessita com urgência Sorafenibe 200 mg, na quantidade de 800mg/dia, que é o mesmo que Nexavar® 200 mg, até a progressão tumoral. ....o tempo de vida após o diagnóstico de um paciente com hepatocarcinoma clinicamente detectável é extremamente curto, segundo o Instituto Nacional do Câncer.”

Consta anexo ao processo, a informação médica, que o tumor do paciente é irressecável, verificado através de exames de imagem. O sorafenibe foi indicado como tratamento paliativo.

## **SOBRE A DOENÇA E SEU TRATAMENTO**

O hepatocarcinoma ou carcinoma hepatocelular (CHC) é o câncer primário do fígado, ou seja, o câncer derivado das principais células do fígado - os hepatócitos. Como os demais cânceres, surge quando há mutação nos genes de uma célula que a faz se multiplicar desordenadamente. Essa mutação pode ser causada por agentes externos, como o vírus da hepatite, ou pelo excesso de multiplicações das células, como a regeneração crônica nas hepatites crônicas, o que aumenta o risco de surgimento de erros na duplicação dos genes. O CHC tem por característica ser muito agressivo, com altíssimo índice de óbito após o início dos sintomas, mais comumente icterícia e/ou ascite. Se for detectado apenas na fase sintomática, o paciente sem tratamento tem expectativa de vida média inferior a um mês, sendo que mesmo nessa fase os tratamentos disponíveis são limitados e pouco eficazes.<sup>1</sup>

O CHC constitui 70-85% das neoplasias hepáticas primárias, é o tumor primário do fígado mais frequentemente observado e se constitui em um dos tumores malignos mais comuns no mundo. Por outro lado, o colangiocarcinoma, que tem origem nos colangiócitos, células epiteliais que revestem os canais biliares, constituem 10-15% das neoplasias hepáticas primárias. Os restantes 5% são tumores incomuns, como o angiossarcoma primário hepático, o hemangioendotelioma epitelióide hepático, o hemangiopericitoma, ou o linfoma hepático primário.<sup>1</sup>

Anualmente, o CHC é diagnosticado em mais de meio milhão de pessoas em todo o mundo. Os últimos dados estimados revelam 748.300 novos casos de CHC e 695.900 mortos consequentes a esta doença. Na Europa, foram diagnosticados 60.200 novos casos no ano de 2008, tornando este tipo de câncer o quinto mais comum em homens e o sétimo em mulheres.<sup>1</sup>

## **DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA**

O sorafenibe (tosilato de sorafenibe) é um medicamento administrado oralmente pertencente à classe de drogas denominadas inibidores da quinase. Ele interfere no crescimento de alguns tipos de células de câncer, agindo também na diminuição de novos vasos sanguíneos no tumor.

## Bula<sup>1</sup>

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Nexavar® contém 274 mg de tosilato de sorafenibe correspondente a 200 mg de sorafenibe.

### Indicação:

Nexavar® é indicado para o tratamento de:

Um determinado tipo de câncer nos rins que não tenha respondido ao tratamento prévio com alfainterferona ou interleucina-2 ou que não pudessem receber tal terapia.

Tratamento de câncer no fígado que não possa ser removido com cirurgia. Nexavar® deve ser prescrito e controlado por um oncologista ou profissional de saúde capacitado para o tratamento do câncer renal e hepático.

### Pergunta Clínica estruturada

- P- Paciente portador de hepatocarcinoma
- I – Sorafenibe
- C – placebo ou cuidados suportivos (paliativos)
- O – Maior sobrevida global, qualidade de vida

### AVALIAÇÃO DA SOLICITAÇÃO

Ensaio clínico randomizado de pacientes portadores de hepatocarcinoma que comparou sorafenibe *versus* placebo, evidenciou aumento de sobrevida média de **2,3 meses** no grupo de pacientes que tomaram sorafenibe.<sup>2</sup> Características do estudo:

- N=226 adultos (idade média de 51 anos) portadores de hepatocarcinoma avançado (irressecável ou metastático) sem

---

<sup>1</sup> [www.sar.com.br/content/.../64e4647e8af448a78279056fb6f50a69.pdf](http://www.sar.com.br/content/.../64e4647e8af448a78279056fb6f50a69.pdf)

Acesso em 30/07/15

tratamento quimioterápico prévio, na dose de 400 mg via oral, duas vezes ao dia.

- Todos os pacientes estavam na classe funcional de função hepática Child-Pugh A – **classificação de Child-Pugh**, é usada para avaliar o prognóstico de doença hepática crônica, ANEXO 1.

Outro ensaio clínico multicêntrico, randomizado, placebo controlado os pacientes incluídos foram **rigorosamente selecionados**. Os resultados do estudo, demonstraram algum benefício (pequeno ganho em eficácia), para restrito grupo que preencha os seguintes critérios (os mesmos do ensaio clínico original): <sup>3</sup>

- doença avançada (sem indicação de terapia cirúrgica ou locorregional)

ECOG =2 ou menos

Classificação de CHILD: A\*

Parâmetros hematológicos adequados

Plaquetas  $\geq 60 \times 10^9$  per liter;

Hemoglobina  $\geq 8.5$  g por decilitro;

RNI  $\leq 2.3$ ; ou tempo de protrombina,  $\leq 6$  segundos acima do controle

Função hepática adequada

Albumina  $\geq 2.8$  g por decilitro

Bilirrubina  $\leq 3$  mg por decilitro

Aminotransferases inferiores a cinco vezes o valor de referência

Função renal adequada

Creatinina inferior a 1,5 vezes o valor de referência

Além do mais o sorafenibe não é isento de efeitos tóxicos: Os efeitos secundários mais frequentes associados ao Nexavar® são diarreia, erupção cutânea, alopecia (queda de cabelo), reação cutânea mão-pé (erupções e dor

nas palmas das mãos e nas plantas dos pés) e fadiga (cansaço). Os efeitos secundários graves mais importantes são enfarte do miocárdio (ataque cardíaco) ou isquemia (redução no fornecimento de oxigénio ao coração), perfuração gastrointestinal (rompimento dos intestinos), hepatite induzida pelo fármaco (uma doença do fígado), hemorragia e hipertensão ou crise hipertensiva (pressão arterial elevada).<sup>2</sup>

## CONCLUSÃO

Considerando que:

- Trata-se de doença com prognóstico sombrio.
- O ganho estatístico marginal de sobrevida em torno de dois meses.
- Elevado grau de toxicidade
- O elevado custo (baixíssima relação custo-efetividade).
- As recomendações na literatura científica para utilização deste medicamento no tratamento de hepatocarcinoma são frágeis.

**O NATS considera a indicação do sorafenibe para hepatocarcinoma pouco apropriada, à luz da literatura científica.**

**OBSERVAÇÃO:** O Sorafenibe consta na lista da ANS de terapia antineoplásica oral com a seguinte diretriz de utilização (DUT): nos casos de hepatocarcinoma em casos irresssecáveis.

Caso seja deferida a liminar, é necessário seguir rigorosamente os critérios:

Paciente Child-Pugh A;

ECOG =2 ou menos;

Parâmetros hematológicos, hepáticos e renais adequados.

O seguimento e o controle de resposta devem ser feitos de forma rigorosa pelo médico assistente, para que não haja administração fútil, ou seja, após

---

<sup>2</sup> [www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/.../EPAR.../WC500027705.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/.../EPAR.../WC500027705.pdf)

Acesso em 30/07/15

a progressão da doença ou fora dos parâmetros assinalados. O médico assistente deverá comprovar para o gestor trimestralmente a não progressão da doença e a performance clínica e laboratorial do paciente.

Enfatizamos aqui a necessidade de se estabelecer o melhor cuidado suportivo, com objetivo de garantir a melhor qualidade de vida possível, a independência e autonomia do paciente, além de prevenir possíveis eventos colaterais fúteis.

## REFERÊNCIAS

1. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras.* 2013;5(514-524).
2. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-390. doi:10.1056/NEJMoa0708857.

## Anexo I - Classificação de Child-Pugh

### Encefalopatia

Nenhuma (1 ponto)

Grau 1: Humor alterado ou confusão mental (2 pontos)

Grau 2: comportamento inapropriado, sonolência (2 pontos)

Grau 3: Claramente confuso/ torporoso (3 pontos)

Grau 4: comatoso/ irresponsível (3 pontos)

### Ascite

ausente (1 ponto)

leve (2 ponto)

Moderada (3 pontos)

### Bilirubina

< 2 mg/dL (1 ponto)

2-3 mg/dL (2 pontos)

> 3 mg/dL (3 pontos)

### Albumina

> 3.5 g/dL (1 pontos)

2.8-3.5 g/dL (2 pontos)

< 2.8 g/dL (3 pontos)

### Alteração de provas de coagulação

Menos que 4 segundos acima do controle do tempo de protrombina ou RNI < 1.7 (1 point)

4-6 segundos acima do controle do tempo de protrombina ou RNI 1.7-2.3 (2 pontos)

Mais que 6 acima do controle do tempo de protrombina ou INR > 2.3 (3 pontos)

Pontos	Classe	Sobrevida em 1 ano	Sobrevida em 2 anos
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%