

Sorafenibe para carcinoma
hepatocelular (CHC) avançado
irressecável

Nº 368
Agosto/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável ou avançado

Brasília – DF
(2018)



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar.

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

Supervisão

Artur Felipe Siqueira de Brito - DIRETOR DO DGITS/SCTIE/MS



LISTA DE FIGURAS

Figura 1: PREÇOS PRATICADOS NO BRASIL E EM OUTROS PAÍSES	16
Figura 2: ANÁLISE DE KAPLAN-MEYER DA SOBREVIVÊNCIA GLOBAL (LLOVET ET AL, 2008) (26).	23
Figura 3: SOBREVIVÊNCIA GLOBAL EM PACIENTES COM PROGRESSÃO DA DOENÇA COMPARADO AOS PACIENTES COM DOENÇA ESTÁVEL E ALGUMA RESPOSTA (29).	24
FIGURA 4: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE	30
FIGURA 5: DIAGRAMA DE TORNADO COM OS 7 PARÂMETROS MAIS INFLUENTES DO MODELO	31
FIGURA 6: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR ANOS DE VIDA SALVOS	31

LISTA DE QUADROS

Quadro 1: CLASSIFICAÇÃO DO SISTEMA BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC).	10
Quadro 2: OPÇÕES TERAPÊUTICAS RECOMENDADAS PELA DDT DE CARCINOMA DE FÍGADO NO ADULTO (CLASSIFICAÇÃO DE BARCELONA).	12
Quadro 3: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA	15
Quadro 4: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE	18
Quadro 5: EVENTOS ADVERSOS NO ESTUDO SHARP	26
Quadro 6: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	28
Quadro 7: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SORAFENIBE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE	30
Quadro 8: CUSTO DE TRATAMENTO TOTAL.	32
Quadro 9: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)	17
Tabela 2: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO SORAFENIBE	33



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	3
2.	APRESENTAÇÃO.....	5
3.	RESUMO EXECUTIVO	6
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA	8
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	8
4.2	Tratamento recomendado	10
4.3	Crterios para interrupção da quimioterapia paliativa	12
5.	A TECNOLOGIA	13
5.1	Descrição	13
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Preço proposto para incorporação.....	15
5.4	Preços praticados no Brasil e em outros países	16
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA.....	17
6.1	Evidências apresentadas pelo demandante.....	17
6.2	Avaliação crítica da demanda.....	18
6.3	Evidência Clínica	19
6.3.1	Características dos estudos.....	19
6.3.2	Eficácia.....	22
6.3.3	Segurança e eventos adversos	26
6.4	Avaliação Econômica	28
6.5	Análise de Impacto Orçamentário.....	32
6.6	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	34
6.7	Avaliação por outras agências de ATS	36
6.8	Considerações gerais.....	36
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	37
8.	CONSULTA PÚBLICA	37
8.1	CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	38
8.2	CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS	40
8.3	AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	41
9.	RECOMENDAÇÃO FINAL.....	42
10.	DECISÃO	42
11.	REFERÊNCIAS.....	43
	ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE.....	46
	ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA, DO DEMANDANTE DA SOLICITAÇÃO.....	49



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC,



bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica das evidências científicas apresentadas em 04 de dezembro de 2017 pela empresa Bayer S.A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do medicamento sorafenibe (Nexavar®) para carcinoma hepatocelular (CHC) irrissecável ou avançado, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: tosilato de sorafenibe (Nexavar®)

Indicação: Carcinoma hepatocelular irressecável ou avançado.

Demandante: Bayer S.A

Introdução: O carcinoma hepatocelular (CHC) é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado, rara e está relacionado com cirrose hepática também pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C ou B e ao consumo de álcool, fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevantes. Nos casos em que a doença é irressecável ou os pacientes não são candidatos à de cirurgia, o tratamento tem finalidade paliativa ou pode ser realizado transplante hepático, dependendo da condição clínica do paciente.

Pergunta: O uso de tosilato de sorafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com CHC avançado, quando comparado às opções disponíveis no SUS?

Evidências científicas: O demandante selecionou 4 publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados que compararam o sorafenibe com placebo e dois estudos observacionais. Os critérios de inclusão de pacientes do estudo foram: CHC avançado, confirmado por exame patológico; sem terapia sistêmica prévia; CHC irressecável ou progressivo após cirurgia ou terapia locorregional; ECOG PS (*Eventos adversos/estern Cooperative Oncology Group Performance Status*) ≤ 2 ; Child Pugh A; com expectativa de vida de 12 semanas ou mais; e adequadas funções hepática, renal e hematológica. Esses deveriam ter, pelo menos, um alvo não tratado que pudesse ser medido em uma dimensão de acordo com a *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Os estudos apresentaram mediana de SG de aproximadamente 10 meses, tempo até progressão sintomática e tempo de progressão radiológica foram de aproximadamente 3,5 meses e 4 meses, respectivamente. Durante os estudos muitos pacientes apresentaram estabilização da doença.

Avaliação econômica: O demandante delineou em sua proposta um estudo de custo-efetividade do sorafenibe como opção de quimioterapia paliativa em pacientes com CHC avançado irressecável comparado aos melhores cuidados de suporte. O estudo demonstrou que a RCEI de R\$ 89.534,26 por anos de vida ganho. O modelo possui limitações, pois o demandante considerou somente o tempo até progressão radiológica na avaliação econômica, entretanto, o tempo até progressão sintomática deveria ter sido levado em conta.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário do demandante mostrou um aporte de recurso de aproximadamente 119,88 milhões de reais no total acumulado em 5 anos. Entretanto, a análise possui limitações quanto à previsão de custos com monitoramento e reações adversas no impacto orçamentário.

Experiência internacional: As agências SMC/Escócia, NICE/Inglaterra e PBAC recomendam sorafenibe para tratamento de CHC avançado irressecável mediante critérios específicos. A agência CADTH/Canadá ainda não avaliou sorafenibe para CHC.

Monitoramento do horizonte tecnológico: foram detectadas no horizonte tecnológico treze potenciais tecnologias para o tratamento do carcinoma hepatocelular avançado irressecável.

Recomendação preliminar da Conitec: A CONITEC em sua 64ª reunião ordinária, nos dias 7 e 8 março de 2018, esclareceu a dinâmica do tratamento oncológico, onde o procedimento APAC de tratamento do carcinoma hepatocelular não inviabiliza o uso do medicamento sorafenibe por pacientes no âmbito do SUS. E considerou não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do sorafenibe nos esquemas



quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irressecável em monoterapia na quimioterapia paliativa.

Consulta pública: Por meio da Consulta Pública nº 14/2018 entre os dias 27/03/2018 e 16/04/2018 foram recebidas 397 contribuições, sendo 59 técnico-científicas e 338 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, a Conitec entendeu que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na 67ª reunião do plenário do dia 13/06/2018 deliberaram, por unanimidade que não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irressecável em monoterapia na quimioterapia paliativa.

Decisão: Não incorporar o tosilato de sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O carcinoma hepatocelular ou hepatocarcinoma (CHC) é a neoplasia epitelial maligna primária do fígado. Trata-se de um tumor mundialmente raro, com incidência ajustada por idade no Brasil, o CHC é encontrado em 4,6 casos a cada 100.000 pessoas, dessa forma, pode ser classificado como uma doença rara, visto que este conceito é utilizado pelo Ministério da Saúde e pela Organização Mundial de Saúde - OMS (doença que afeta até 65 pessoas em cada 100 mil indivíduos) (1,2). Em 2013, o número de mortes atribuíveis ao CHC, foi de 8.772 (5.012 homens e 3.759 mulheres), segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (3). Em 98% dos indivíduos diagnosticados no Brasil, o CHC está relacionado com cirrose hepática e pode estar associado à hepatite crônica secundária à infecção pelo vírus da hepatite C (54%) ou da hepatite B (16%) e ao consumo de álcool (14%), fatores de risco com diferenças regionais de prevalência relevantes (1,4).

O CHC é o tipo mais comum de ser observado dentre as neoplasias hepáticas, representado por até 80% de todos os casos no mundo (5), é considerado a quinta causa mais frequente de neoplasias em homens e a sétima em mulheres (6,7). Uma característica do CHC é a alta mortalidade e apresenta sintomas como dor abdominal com tumor palpável, distensão abdominal, falta de apetite, icterícia, ascite, emagrecimento, mal-estar geral, sinais de sonolência e hemorragia digestiva. Se descoberto no estágio inicial, quando é possível realizar a ressecção completa da lesão tumoral, é altamente curável por cirurgia (4). Entretanto, quando é detectado na fase sintomática, a expectativa de vida do paciente sem tratamento é muito curta (8).

Em 2012, 83% dos 782.000 novos casos de câncer hepático ocorreram nos países em desenvolvimento, de acordo com o GLOBOCAN, geralmente esses fatos estão associados (9). Em relação à mortalidade, a Organização Mundial da Saúde (OMS), relata que o câncer hepático é a segunda causa mais comum de morte por neoplasias no mundo, em 2012, foi responsável por aproximadamente 746.000 óbitos (6).

Existe uma relação masculino/feminino de 3,4/1, e a média de idade dos pacientes diagnosticados com CHC é de aproximadamente 55 anos. Aproximadamente 70% a 85% dos pacientes com CHC apresentam doença localmente avançada, irresssecável ou metastática no diagnóstico enquanto poucos pacientes são diagnosticados em estágios onde o CHC pode ser ressecável (8).



Nos casos em que a doença é irrissecável ou os pacientes apresentam comorbidades que limitem a possibilidade de cirurgia, o tratamento tem finalidade paliativa e é realizado por quimioterapia regional, ligadura ou embolização da artéria hepática, injeção percutânea de etanol, ablação por radiofrequência, crioterapia ou quimioterapia sistêmica. Em outros casos, os pacientes podem ser candidatos ao transplante hepático, com intuito curativo (2,10).

São fatores que orientam a indicação terapêutica e o estabelecimento do prognóstico dos doentes: capacidade funcional (escala de Zubrod), função hepática, presença ou não de cirrose e sua gravidade (classificação Child-Pugh) (11,12). A dosagem do marcador biológico alfa-fetoproteína (AFP) não é recomendada isoladamente para rastreamento ou diagnóstico do hepatocarcinoma, pois apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico presuntivo do hepatocarcinoma entre pacientes com lesão inicial (nódulos menores que 2 cm) e baixa especificidade entre pacientes com hepatite crônica B ou C. Entretanto, a AFP é um marcador que pode ser encontrado elevado no soro em 50% a 70% dos pacientes diagnosticados e fornece uma informação prognóstica e quando encontrados níveis séricos normais, provavelmente o paciente terá uma chance de maior sobrevida (11–13).

Preferencialmente, o diagnóstico do CHC pode ser feito por métodos radiológicos dinâmicos e não invasivos, por exemplo: tomografia computadorizada, ressonância magnética ou ultrassonografia com contraste (14). Quando os exames de imagem são inconclusivos e para os casos de pacientes não cirróticos, é recomendado o diagnóstico anatomopatológico, por exame citopatológico ou histopatológico de espécime tumoral obtido por punção com agulha fina ou biópsia hepática percutânea, laparoscópica ou a céu aberto (15,16).

Entre os pacientes com diagnóstico de cirrose hepática que possam se beneficiar do tratamento curativo do tumor (Child-Pugh A ou Child-Pugh B sem comorbidades), o rastreamento do CHC por ultrassonografia de abdome é recomendado a cada seis meses, associada ou não à dosagem de AFP (11,17,18).

Em pacientes cirróticos, nódulos hepáticos menores que 1 cm podem ser acompanhados com ultrassonografia de abdome a cada 3 ou 4 meses, sem intervenção imediata; se por ventura a lesão permanecer estável por 18-24 meses, o acompanhamento pode ser realizado a cada 6-12 meses. A realização de biópsia é recomendada se a lesão não apresentar aspecto típico de vascularização ao exame de imagem e para lesões entre 1 cm e 2 cm, em que pesem as taxas de resultado falso negativo entre 30% e 40%. Nos casos de tumores com diâmetro maior que 2 cm, o diagnóstico de hepatocarcinoma pode ser firmado se dois



métodos de imagem mostrarem nódulo maior que 2 cm com presença de hipervascularização arterial e clareamento na fase portal. (4).

A classificação do sistema Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) é considerada pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas propostas pelo Ministério da Saúde (2014), a mais apropriada para a definição de conduta no paciente com hepatocarcinoma e cirrose, em linha com recomendações internacionais, incluindo American Association for the Study of Liver Diseases e pela European Association for the Study of the Liver. Esse método é baseado em parâmetros clínicos e radiológicos e classifica o CHC em muito precoce, precoce, intermediário, avançado e terminal, baseado nos critérios de Child-Pugh, estado funcional, tamanho tumoral, multifocalidade e presença de invasão da veia porta (Quadro 1) (4,8,19).

QUADRO 1: CLASSIFICAÇÃO DO SISTEMA BARCELONA CLINIC LIVER CANCER (BCLC).

Estágio	Características
Estágio 0	Tumor único ocupando menos que 50% do fígado, em paciente assintomático (Zubrod 0), sem ascite, com níveis séricos de bilirrubina total menor que 3 mg/dL e albumina maior que 3 g/dL;
Estágio A	Tumor único ocupando menos que 50% do fígado ou até três tumores com maior diâmetro de até 3 cm, em paciente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
Estágio B	Tumor ocupando mais que 50% do fígado ou multinodular, em paciente assintomático (Zubrod 0), Child-Pugh A ou B;
Estágio C	Presença de pelo menos um dos seguintes critérios: invasão vascular, disseminação extrahepática, em paciente sintomático (Zubrod 1 ou 2), Child-Pugh A ou B;
Estágio D	Paciente incapacitado (Zubrod 3 ou 4), qualquer que seja a extensão do tumor ou a função hepática (Child-Pugh A, B ou C);

4.2 Tratamento recomendado

Cirurgia

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Ministério da Saúde para carcinoma de fígado no adulto, o tratamento com melhor prognóstico aos pacientes diagnosticados com CHC é a ressecção cirúrgica, que apresenta taxas de cura entre 40% e 50%, entretanto, uma pequena parcela desses pacientes é elegível para realização de cirurgia curativa, pois, dependerá do estado clínico do paciente e da quantidade prevista de parênquima hepático restante. (4). Dessa forma, a indicação da ressecção hepática que deve ser em torno de 10% do peso corporal, havendo possibilidade de sucesso mesmo na ressecção de tumores com diâmetro acima de 10 cm e em casos selecionados de recorrência da doença (20–22). A



ressecação hepática para os pacientes cirróticos é indicada, com segurança, somente para aqueles com classificação de Child-Pugh A (cirrose inicial) e ausência de hipertensão porta (4).

Transplante hepático

Para os pacientes que inicialmente apresentarem apenas um tumor de até 5 cm, ou até três tumores com diâmetro de no máximo 3 cm, sem invasão vascular e sem doença neoplásica extra-hepática, bem como para casos selecionados que atingem tal condição após outro tratamento inicia, recomenda-se o transplante hepático com doador cadáver ou intervivos (4).

Procedimentos acessórios

As Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do Ministério da Saúde para carcinoma de fígado no adulto recomendam outros procedimentos para tratamento locorregional que podem ser realizados para tentativa de regressão tumoral (Quadro 2), caso a condição clínica do paciente não seja compatível com a realização de ressecção cirúrgica ou enquanto o paciente aguarda a realização de transplante hepático:

- Ablação química por injeção percutânea de etanol absoluto (IPE) ou ácido acético a 50%: indicado para pacientes que apresentem até três nódulos medindo no máximo 3 cm.
- Ablação por radiofrequência (ARF), este procedimento terapêutico apresenta melhor resultado oncológico que a IPE, porém resulta em maiores taxas de eventos adversos). Este procedimento necessita de auxílio de ultrassonografia, por via percutânea, laparoscópica ou por cirurgia aberta e está indicada para lesão tumoral de no máximo 4 cm que esteja distante de órgãos vizinhos (vesícula biliar, estômago e cólon), da cápsula hepática e de ramos da veia hepática e veia porta.
- Quando o tumor é irressecável, a embolização arterial poderá reduzir suas dimensões, tornando-se passível de cirurgia radical em alguns pacientes ou controlar os sintomas temporariamente, entretanto, não há evidências de que este procedimento promova aumento de do tempo de sobrevida. Existem diferentes agentes embolizantes que podem ser usados nesse procedimento, como partículas de Gelfoam, microesferas de acetato de polivinila e esferas carregadas com quimioterápicos. O procedimento pode ser associado à IPE e está indicado para pacientes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 (escala de Zubrod), com tumor ocupando menos de 50% do volume hepático, com função hepática e renal preservadas, na ausência de tumor extra-hepático, trombose da veia porta, infecção ativa, colestase ou comorbidades clinicamente não compensadas.



De acordo com o PCDT para carcinoma de fígado no adulto, são limitadas as evidências científicas de que a quimioterapia sistêmica paliativa alcance algum benefício clinicamente relevante para os pacientes diagnosticados com CHC. Pois, na maioria dos estudos, essa alternativa apresenta baixa taxa de resposta (<20%) e mediana de sobrevida entre 8 e 10 meses. Na prática clínica, existem relatos de prescrições de terapias com doxorrubicina, cisplatina, 5-fluorouracila, interferon, epirubicina, capecitabina, gemcitabina, oxaliplatina, bevacizumabe, erlotinibe, sunitinibe ou sorafenibe, em monoterapia ou associados. Dentre estes agentes antineoplásicos, apenas para o sorafenibe existem evidências de alguma vantagem em termos de eficácia. As informações sobre a segurança da quimioterapia paliativa para pacientes com comprometimento da função hepática, são limitadas, pelo que esta opção terapêutica deve ser reservada para pacientes da classe Child-Pugh A (4).

QUADRO 2: OPÇÕES TERAPÊUTICAS RECOMENDADAS PELA DDT DE CARCINOMA DE FÍGADO NO ADULTO (CLASSIFICAÇÃO DE BARCELONA).

Estágio BCLC	Tratamento
Estágio 0	Ressecção cirúrgica; Injeção percutânea de etanol; Ablação por radiofrequência.
Estágio A	Ressecção cirúrgica; Transplante hepático; Injeção percutânea de etanol; Ablação por radiofrequência.
Estágio B	Quimioembolização transarterial por cateter, seguida ou não por ressecção cirúrgica.
Estágio C	Quimioterapia paliativa.
Estágio D	Medidas de suporte clínico, sem tratamento antitumoral.

4.3 Critérios para interrupção da quimioterapia paliativa

Os critérios estabelecidos pela DDT de carcinoma de fígado no adulto para interrupção são:

- Toxicidade clínica graus 3 e 4, conforme os parâmetros propostos pelo National Cancer Institute (EUA), de uso internacional;
- Redução da capacidade funcional do doente para os níveis 3 ou 4 da escala de Zubrod;
- Ausência de resposta após o 4º ciclo de quimioterapia citotóxica;
- Após 6 ciclos de quimioterapia citotóxica, nos doentes que responderam à quimioterapia;
- A qualquer tempo, na evidência de progressão de doença, particularmente nos pacientes tratados com sorafenibe;



- Falta de aderência ao tratamento;
- Manifestação voluntária do paciente, após esclarecimento dos riscos envolvidos.

5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

O tosilato de sorafenibe é um fármaco obtido por síntese química que atua como um inibidor de múltiplas quinases. Seu mecanismo de ação é pelo bloqueio de quinases intracelulares (c-RAF, BRAF e BRAF mutante) e de superfície celular (KIT, FLT-3, RET, RET/PTC, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 e PDGFR-beta) (23). Várias dessas quinases estão envolvidas nos mecanismos de sinalização das células tumorais, angiogênese e apoptose. Assim, a ação do tosilato de sorafenibe promove a redução da proliferação celular, inibindo o crescimento das células cancerígenas (23,24).

Sorafenibe é apresentado como comprimido para uso oral em embalagem com 60 unidades. Cada comprimido contém 274 mg de tosilato de sorafenibe correspondente a 200 mg de sorafenibe (24).

5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Sorafenibe

Nome comercial: Nexavar®

Apresentação: Comprimidos revestidos com 200 mg de sorafenibe em embalagens com 60 comprimidos.

Detentor do registro: Bayer S.A

Fabricante: Bayer S.A

Indicação aprovada na ANVISA: Antineoplásico.

Indicação proposta pelo demandante: Carcinoma hepatocelular irresssecável.

Posologia e Forma de Administração: A dose diária total recomendada é de 800 mg, administrados em forma de dois comprimidos de 200 mg, duas vezes ao dia, entre as refeições ou durante as refeições com pouca ou moderada quantidade de gordura. A duração do tratamento deve ser mantida até que não haja mais nenhum benefício clínico para o paciente



ou até que se manifeste alguma toxicidade inaceitável. No caso de suspeita de reações adversas, o tratamento pode ser interrompido temporariamente e/ou deve-se reduzir a dose para dois comprimidos de 200 mg uma vez ao dia.

Contraindicação:

- Pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao tosilato de sorafenibe ou a qualquer um dos excipientes.

Precauções: A segurança e eficácia de sorafenibe em crianças e adolescentes com idade < 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Nas primeiras seis semanas de tratamento com sorafenibe são muito comuns reações e erupções cutâneas do tipo eritrodisestesia palmo-plantar.

Recomenda-se interrupção temporária do tratamento e/ou modificação da posologia do medicamento, em casos de eventos adversos e em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas de grande porte. Recomenda-se interrupção permanente do tratamento com sorafenibe em casos graves ou persistentes de reações cutâneas, hipertensão grave, persistente ou de crises hipertensivas e eventos hemorrágicos que necessitem de intervenção médica. Deve-se considerar a descontinuação temporária ou permanente de sorafenibe em pacientes que desenvolverem isquemia cardíaca e/ou infarto durante o tratamento.

Sorafenibe tem mostrado prolongar o intervalo QT/QTc, que pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares. O sorafenibe deve ser utilizado com cautela em pacientes que têm ou podem desenvolver prolongamento do QTc, assim como pacientes com síndrome congênita do QT longo, pacientes tratados com altas doses cumulativas de antraciclina, pacientes tomando certos medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do QT e aqueles pacientes com distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. O monitoramento periódico durante o tratamento com eletrocardiogramas e avaliação dos eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) deve ser considerado nestes pacientes.

Recomenda-se cautela na administração de sorafenibe junto com compostos metabolizados/eliminados predominantemente pela via UGT1A1 (ex.: itinotecano) e docetaxel. A administração concomitante e contínua de sorafenibe com rifanpicina e outros indutores da atividade do CYP3A4 podem aumentar o metabolismo de sorafenibe e conseqüentemente reduzir suas concentrações. A coadministração de neomicina, interfere na reciclagem entero-hepática do sorafenibe, resultando na diminuição na biodisponibilidade desse medicamento. A



coadministração de omeprazol não tem impacto na farmacocinética do sorafenibe. Dessa forma, não é necessário ajustar a dose do sorafenibe. Também não é necessário ajuste de dose quando paclitaxel e carboplatina são coadministrados com sorafenibe com pausa de 3 dias na administração de sorafenibe.

O medicamento não deve ser usado durante a gravidez e a amamentação deve ser interrompida durante o tratamento. Pois não existem estudos adequados e bem controlados realizados com mulheres grávidas em uso de sorafenibe. Estudos em animais demonstraram que o medicamento pode apresentar toxicidade reprodutiva, incluindo malformações em bebês. Portanto, recomenda-se que a gravidez seja evitada durante o tratamento e pelo menos duas semanas após o término do tratamento.

Eventos adversos: As reações adversas graves mais importantes foram infarto do miocárdio/isquemia, perfuração gastrointestinal, hepatite induzida pelo fármaco, hemorragia e hipertensão/crise hipertensora. As reações adversas mais frequentes foram diarreia, fadiga, alopecia, infecção, reação cutânea mão-pé (corresponde a síndrome eritrodisestesia palmo-plantar no MedDRA) e erupção cutânea.

5.3 Preço proposto para incorporação

QUADRO 3: APRESENTAÇÃO DE PREÇOS DISPONÍVEIS PARA A TECNOLOGIA

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação*	Preço Máximo de Venda ao Governo PMVG 0% **	Preço praticado em compras públicas***
Comprimido revestido com 200 mg (blister com 60 comprimidos)	R\$ 3.224,56	R\$ 4.299,41	R\$ 4.867,80

*Preço apresentado pelo demandante

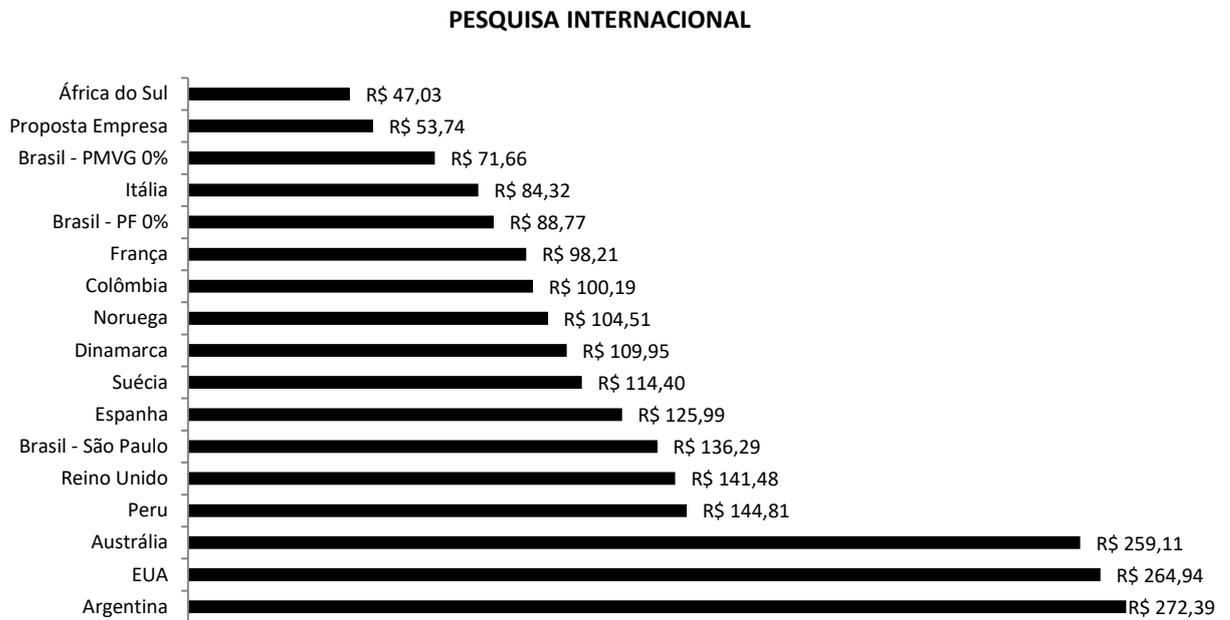
**Lista de preços de medicamentos – Preço Máximo de Venda ao Governo ICMS 0%, Secretaria Executiva CMED, [Lista atualizada em 19/12/2017].

***Média de preço de compras realizadas pelo Ministério da Saúde para demandas judiciais recebidas em 2017. Fonte: <http://dw.comprasnet.gov.br>



5.4 Preços praticados no Brasil e em outros países

FIGURA 1: PREÇOS PRATICADOS NO BRASIL E EM OUTROS PAÍSES



Cotação média de 60 dias para euro: R\$ 3,9158

Cotação média de 60 dias para dólar americano: R\$ 3,2460



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas pela Bayer S. A sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do sorafenibe (Nexavar®), para carcinoma hepatocelular irresssecável ou avançado visando avaliar a sua incorporação no SUS.

6.1 Evidências apresentadas pelo demandante

O demandante construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na Tabela 1.

TABELA 1: PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com CHC avançado.
Intervenção (tecnologia)	Tosilato de sorafenibe (Nexavar®) em monoterapia
Comparação	Quimioterapia paliativa, placebo e MCS.
Desfechos (Outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e QVRS. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais prospectivos, estudos de mundo real e avaliações econômicas.

CHC: carcinoma hepatocelular; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde. MCS: melhor cuidado de suporte.

Pergunta: O uso de tosilato de sorafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com CHC avançado, quando comparado às opções disponíveis no SUS?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *Medline* (via Pubmed), *The Cochrane Library*, *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) (Anexo I), além de buscas complementares em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente *Google*® e outras ferramentas online. A estratégia de busca e o fluxograma de seleção de estudos de eficácia e segurança, do demandante se encontra nos anexos 1 e 2.

O demandante selecionou 4 publicações referentes a dois ensaios clínicos randomizados e dois estudos observacionais, de acordo com os seguintes critérios de elegibilidade: foram incluídos estudos na íntegra que atenderam às seguintes características: metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados de fase III, estudos observacionais prospectivos,



estudos de mundo real e avaliações econômicas; envolvendo pacientes com CHC avançado; estudos que avaliaram o tosilato de sorafenibe e apresentaram resultados para desfechos de eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Não houve restrição por idioma. Foram excluídos estudos de revisões narrativas, estudos que incluíssem outras intervenções associadas com a intervenção de interesse, estudos de fase I e fase II, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica, estudos observacionais retrospectivos e relatos ou séries de casos. Além disso, foram excluídos estudos observacionais prospectivos que apresentavam um número de pacientes inferior a 100.

Adicionalmente, o demandante realizou avaliação do risco de viés dos estudos selecionados utilizando as ferramentas de análise segundo indicado pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde, 4ª edição (25).

6.2 Avaliação crítica da demanda

A Secretaria-Executiva da CONITEC realizou a avaliação crítica das evidências apresentadas pelo demandante e considerou adequadas a pergunta PICO, a estratégia de busca, os critérios de elegibilidade, os estudos incluídos, as bases de dados consultadas e a avaliação do risco de viés.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC realizou nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos na tabela 4. Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, nenhum estudo adicional foi incluído neste relatório. (Quadro 4).

QUADRO 4: ESTUDOS APRESENTADOS PELO DEMANDANTE

ESTUDOS	TÍTULO
Llovet et al. 2008 (26)	Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma
Cheng et al. 2009 (27)	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
Nakano et al. 2015 (28)	Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study
Hollebecque et al. 2011 (29)	Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: The impact of the Child-Pugh score.



6.3 Evidência Clínica

6.3.1 Características dos estudos

No relatório do demandante, foram avaliados 4 artigos, sendo que um se trata do ensaio clínico randomizado SHARP (Sorafenib Hepatocellular Carcinoma Assesment Randomized Protocol), um referente ao estudo de extensão SHARP e dois estudos observacionais em que um avaliou sorafenibe para pacientes com Child Pugh B (26–29). As características dos estudos se encontram no anexo 4.

SHARP (26) trata-se do ensaio clínico de fase III, multicêntrico, multinacional (21 países), duplo-cego, randomizado, com duração de 16 meses, controlado por placebo que avaliou o medicamento sorafenibe em pacientes com CHC avançado que não receberam terapia sistêmica prévia. Ocorreu em 121 centros clínicos em vários países a maioria dos pacientes recrutados para o estudo eram da América do Norte e Europa (27). O tratamento foi fornecido pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals.

Os critérios de inclusão de pacientes do estudo foram: CHC avançado, confirmado por exame patológico; sem terapia sistêmica prévia; CHC irressecável ou progressivo após cirurgia ou terapia locorregional; ECOG PS (*Eventos adversostern Cooperative Oncology Group Performance Status*) ≤ 2 ; Child Pugh A; com expectativa de vida de 12 semanas ou mais; e adequadas funções hepática, renal e hematológica. Esses deveriam ter, pelo menos, um alvo não tratado que pudesse ser medido em uma dimensão de acordo com a *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST), também foram aceitos pacientes em terapia antirretroviral concomitante.

Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 1:1 para o grupo placebo (303 pacientes) e grupo sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia (297 pacientes), todos incluídos com intenção de tratar (ITT). Em relação aos fatores etiológicos do CHC, foram incluídos pacientes portadores do vírus da hepatite C (VHC) - 29% no grupo sorafenibe e 27% no grupo placebo, doença hepática associada apenas ao álcool foi igual em ambos os grupos - 26% e portadores do vírus da hepatite B (VHB) - 19% no grupo sorafenibe e 18% no grupo placebo.

Foram permitidas interrupções no tratamento e até duas reduções de dose para controle dos eventos adversos relacionados ao medicamento. O paciente foi retirado do estudo quando apresentou a necessidade de mais que duas reduções de dose. O tratamento foi conduzido até que houvesse a ocorrência de progressão radiológica e progressão sintomática, ocorrência de eventos adversos que necessitassem interrupção do tratamento ou morte. Os



desfechos primários do estudo foram a sobrevivência global (SG) e o tempo até progressão sintomática (TPS), os desfechos secundários avaliados, foram tempo até a progressão radiológica (TPR), taxa de controle da doença (TCD) e segurança.

O estudo de **Cheng et al. 2009** (27) é uma extensão do estudo SHARP do realizado em paralelo, na região Ásia-Pacífica (China, Coreia do Sul e Taiwan), com a finalidade de obter aprovação regulatória na China e avaliar a eficácia e segurança do sorafenibe em pacientes com carcinoma hepatocelular avançado em diferentes regiões geográficas e com fatores etiológicos subjacentes variáveis. O tratamento foi fornecido pela Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Os critérios de inclusão dos pacientes no estudo foram os mesmos do estudo SHARP, além de idade mínima de 18 anos. Candidatos com histórico de infecção pelo HIV, infecções clinicamente graves, aloenxerto de órgãos, doença cardíaca, hemorragia gastrointestinal até 30 dias antes da entrada no estudo, tumor do SNC, usuários de drogas ilícitas e gravidez ou amamentação foram excluídos. Os pacientes elegíveis (n=226), foram randomizados na proporção de 2:1, para o grupo sorafenibe 400 mg duas vezes ao dia (150 pacientes) e placebo (76 pacientes), todos incluídos com intenção de tratar (ITT). Os critérios de redução de dose, de interrupção do tratamento e os desfechos primário e secundário foram os mesmos do estudo SHARP.

O estudo de **Nakano et al. 2015** (28), se trata de um estudo observacional prospectivo realizado com o objetivo de avaliar eficácia, segurança, fatores de risco de sobrevida e mensurar o impacto do prognóstico no tratamento com sorafenibe em pacientes com CHC avançado. O estudo foi realizado entre maio de 2009 e março de 2014 onde 312 pacientes com CHC avançado que receberam tratamento com sorafenibe foram observados.

Os critérios de elegibilidade dos participantes foram os mesmos do estudo SHARP. A descontinuação e a redução de dose foram baseadas na tolerância ao tratamento. A média de idade dos pacientes era de 72 anos (33 a 94 anos), dos 312 pacientes, 241 eram homens (77%) e 71 eram mulheres (23%). A principal causa de CHC, nesse estudo, foi infecção pelo vírus da hepatite C (60,6%), seguida por infecção pelo vírus da hepatite B (17,6%), foram inclusos pacientes com Child Pugh A (85%) e Child Pugh B (15%), estágio B na classificação BCLC (32%) e estágio C (68%). Dos pacientes selecionados para o estudo, 89% haviam feito algum tratamento cirúrgico, locorregional ou medicamentoso, 176 receberam quimioembolização transarterial por cateter, 107 receberam quimioterapia de infusão arterial hepática, 92 fizeram ressecção hepática e 76 receberam ablação por radioterapia. Inicialmente, 209 pacientes receberam diariamente 400 mg de sorafenibe e 103 receberam 800mg. Ao encerrar o período de



observação, 273 pacientes descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos (147 pacientes), progressão dos sintomas e radiológica (90 pacientes) e deterioração do ECOG OS (21 pacientes).

Por fim, o estudo de **Hollebecque et al. 2011** (29), que trata-se de uma coorte prospectiva, caso controle, que avaliou 20 pacientes com classificação Child Pugh B comparado a 100 pacientes com Child-Pugh A, o estudo foi realizado entre março de 2007 a maio de 2009, na França e teve como objetivo avaliar segurança e a eficácia de sorafenibe na prática clínica e, adicionalmente, avaliar como o Child-Pugh B pode influenciar na segurança e eficácia.

Foram considerados para o estudo todos os pacientes com CHC avançado tratados com sorafenibe nos departamentos de Lille, na França, que atenderam aos critérios de elegibilidade: diagnóstico de HCC avançado confirmado histologicamente ou de acordo com a versão 2005 dos critérios Associação Americana para o Estudo das Doenças do Fígado (AASLD), ECOG PS ≤ 2 , capacidade de Child-Pugh A ou B ≤ 8 , ausência de sangramento gastrointestinal nos últimos 30 dias e ausência de encefalopatia ou ascite clinicamente relevante. Não houve objeção em aceitar pacientes que receberam previamente quimioterapia sistêmica ou tratamento local (ressecção cirúrgica, ablação por radiofrequência ou quimioembolização transarterial). Cada paciente recebeu 400 mg de sorafenibe duas vezes ao dia.

O primeiro passo do estudo foi avaliar a sobrevida e a tolerância dos pacientes ao tratamento com sorafenibe, após, os pesquisadores separaram grupos de caso e controle para terem acesso aos impactos específicos da classe Child-Pugh, a cada paciente com Child-Pugh B, haviam três pacientes Child-Pugh A, de acordo com a idade, ECOG OS, tumor uni ou multinodular, comprometimento do fígado em 50% ou mais e extensão portal tumoral. Por falta de pacientes controle, dois portadores de Child-Pugh B não participaram da avaliação.

Os dados de exame físico, ECOG PS, histórico completo do paciente, pontuação Child-Pugh e classificação dos principais eventos adversos esperados (síndrome mão-pé, diarreia, fadiga e erupção cutânea) foram realizadas prospectivamente na linha de base e a cada mês de acordo com os critérios comuns de terminologia do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos (NCI-CTCAE) versão 3.0. Outros dados de toxicidade foram coletados quanto do paciente apresentava sintomas mais severos que os de grau 2.

Os critérios de descontinuação do tratamento foram: progressão sintomática ou radiológica da doença, aumento de três pontos na classificação Child-Pugh, hemorragia gastrointestinal, agravamento de ECOG PS para 4 e intolerância ao sorafenibe. Caso os eventos



adversos persistissem depois da redução da dose (400 mg uma vez ao dia) e de uma semana de interrupção, os eventos adversos foram definidos como grau 3.

Inicialmente, os pacientes foram avaliados por exame de imagem (tomografia computadorizada ou ressonância magnética), durante as quatro primeiras semanas, após a avaliação ocorreu a cada dois ou três meses. O desfecho “morte” foi considerado como progressão da doença, a SG foi definida a partir do início do tratamento com sorafenibe, a definição de falência do fígado ocorreu a partir do aparecimento de icterícia, ascite e encefalopatia, o tempo até a progressão radiológica foi definido a partir do tratamento até a progressão radiológica de acordo com RECIST. Foram excluídos os dados dos pacientes que morreram antes da avaliação radiológica. A taxa de controle radiológico da doença foi definida como parcial, completa ou estabilização da doença, tempo de progressão dos sintomas foi definido a partir do início do tratamento até o aparecimento de falência hepática ou piora do ECOG OS. A segurança foi estimada pela incidência de eventos adversos causados pelo medicamento e descontinuação do tratamento. A etapa de casos-controle comparou a descontinuação do tratamento e a redução de dose nos primeiros dois meses do estudo.

Os resultados dos estudos serão discutidos em detalhes por desfecho avaliado.

6.3.2 Eficácia

A Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante explorar desfechos importantes que meçam a real eficácia do sorafenibe como sobrevida e piora clínica. Sendo este um desfecho composto pelos desfechos secundários reportados: tempo até progressão sintomática, tempo até progressão radiológica e taxa de controle da doença.

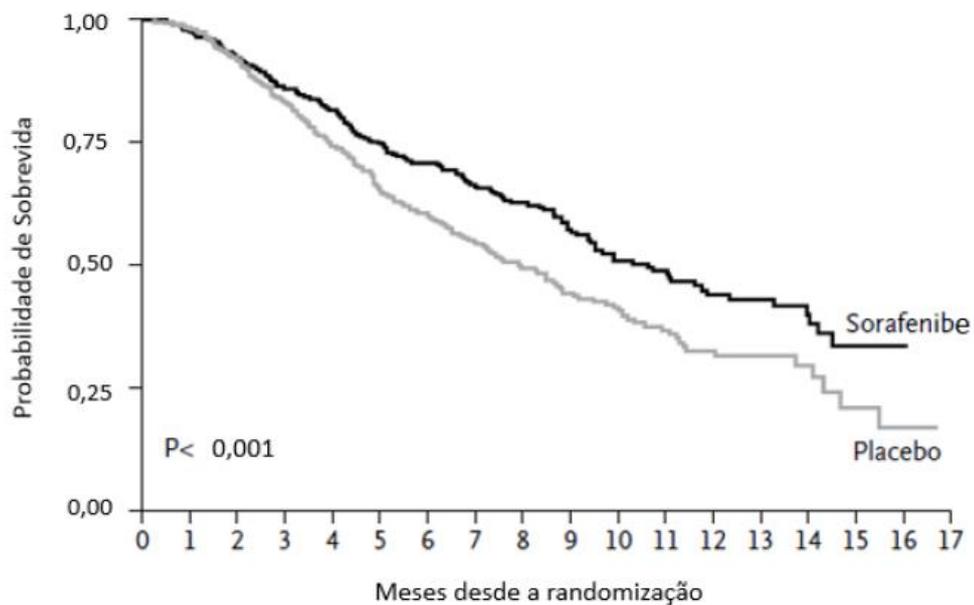
Sobrevida

A sobrevida foi estudada em todos os estudos incluídos, o estudo SHARP reportou sobrevida em 12 meses de 44% no grupo sorafenibe comparado a 33% do grupo placebo. Com sobrevida global de 10,7 meses (IC 95%: 9,4-13,3) no grupo sorafenibe e 7,9 meses (IC 95%: 6,8-8,1) no grupo placebo (Figura 2). O estudo Cheng et al. 2009 reportou sobrevida em 6 meses de 53,3% no grupo sorafenibe e 36,7% no grupo placebo, com sobrevida global, respectivamente, de 6,5 meses (IC 95%: 5,56-7,56) e 4,2 meses (IC 95%: 3,75-5,46). Na coorte de Nakano et al. 2015 foi reportada sobrevida global de 10,3 meses (IC 95%: 0,4-54,3), com taxa sobrevida em 1 ano de 44% e sobrevida livre de progressão de 3,6 meses (IC 95%: 0,1-31,3). Na coorte de Hollebecque et al. 2011, a sobrevida foi de 11,1 meses (IC 95%: 9,5-13,3), as taxas de sobrevida em 6, 12 e 24 meses foram, respectivamente $74 \pm 8\%$, $49 \pm 9\%$ e $24 \pm 8\%$, os pacientes Child-



Pugh A apresentaram melhor sobrevida em um ano ($53,7 \pm 5\%$) que os pacientes Child-Pugh B ($25 \pm 9,7\%$, $p=0,0008$). Para os pacientes submetidos a avaliação radiológica nos primeiros 3 meses, a sobrevida em 1 ano foi de $68,5\% (\pm 6,3)$ para pacientes sem progressão radiológica e $41,7\% (\pm 14,2)$ para pacientes com progressão radiológica ($P = 0,016$) (Figura 3). A sobrevida média em pacientes com progressão radiológica nos primeiros 3 meses foi de 5,4 meses (IC 95%: 3,8-12,3) em comparação com 17,4 meses (IC 95%: 13,8-21,8) em pacientes com controle radiológico de doenças. Na análise de sensibilidade restrita a pacientes com Child-Pugh A, a taxa de sobrevida em 1 ano foi de $50\% (\pm 15,8)$ em pacientes com progressão radiológica e $70,2\% (\pm 6,7)$ em pacientes com controle radiológico de doenças ($P = 0,1$).

FIGURA 2: ANÁLISE DE KAPLAN-MEYER DA SOBREVIDA GLOBAL (LLOVET ET AL, 2008) (26).

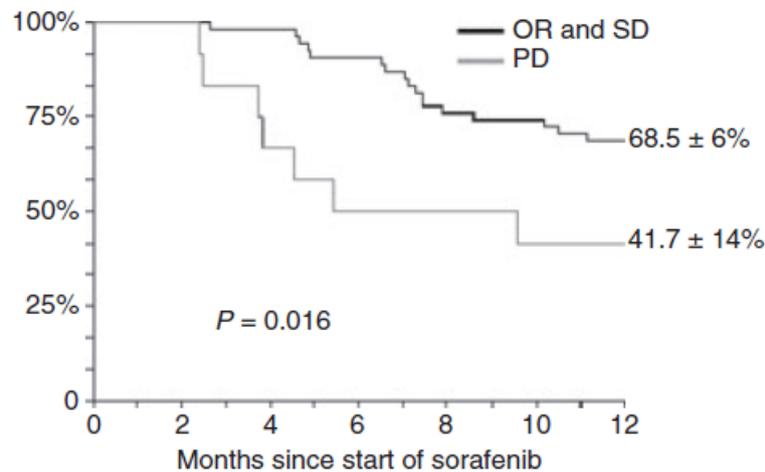


Sorafenibe	299	290	270	249	234	213	200	172	140	111	89	68	48	37	24	7	1	0
Placebo	303	295	272	243	217	189	174	143	108	83	69	47	31	23	14	6	3	0

Fonte: Estudo SHARP – Llovet et al, 2008 (26).



FIGURA 3: SOBREVIDA GLOBAL EM PACIENTES COM PROGRESSÃO DA DOENÇA COMPARADO AOS PACIENTES COM DOENÇA ESTÁVEL E ALGUMA RESPOSTA (29).



OR: overall survival = sobrevida global

PD: progression of disease = progressão da doença

Fonte: Hollebecque et al. 2015 (29)

Piora clínica

Piora clínica é um desfecho composto que engloba os seguintes desfechos de eficácia: tempo até progressão sintomática (TPS), tempo até progressão radiológica (TPR) e taxa de controle da doença (TCD).

No estudo SHARP, o TPS foi avaliado desde a data da randomização até o primeiro evento de progressão dos sintomas e não apresentou diferença significativa entre os dois grupos: mediana de 4,1 meses para sorafenibe e 4,9 meses para placebo (HR: 1,08; IC 95%: 0,88 a 1,31; $p=0,77$). O TPR também foi avaliado da data da randomização até a progressão da doença, de acordo com RECIST, com base nas revisões radiológicas. Apresentou mediana de 5,5 meses para sorafenibe e 2,8 meses para placebo (HR: 0,58; IC 95%: 0,45 a 0,74; $p<0,001$). Com estimada taxa de sobrevida livre de progressão, no período de 4 meses, de 62% para sorafenibe e 42% para placebo. A TCD foi de 43% para sorafenibe e 32% para placebo ($p=0,002$). Não houve resposta completa em nenhum grupo, no grupo sorafenibe 71% dos pacientes apresentaram doença estável e 2% dos pacientes apresentaram resposta parcial, contra 67% de doença estável e 1% de resposta parcial no grupo placebo.



No estudo Cheng et al. 2009, não houve diferença significativa no TPS, apresentando mediana de 3,5 meses no grupo sorafenibe (IC95%: 2,8-4,24) e 3,4 meses no grupo placebo (IC 95%: 2,4-4,08) (HR: 0,90; IC 95% 0,67–1,22; p=0,50). Já em relação ao TPR o grupo sorafenibe apresentou uma mediana significativa (2,8 meses [2,63-3,58]) em comparação ao placebo (1,4 meses [1,35-1,55]; HR: 0,57; IC 95%: 0,42-0,79; P=0,0005). Quanto à análise de melhor resposta, 3,3% dos pacientes tratados com sorafenibe alcançaram resposta parcial, no grupo placebo essa resposta foi de 1,3% e 54% e 27,6%, respectivamente, tiveram a doença estável. A TCD foi significativamente melhor no grupo sorafenibe quando comparada ao placebo, 35,3% (IC 95%: 27,7-43,6) e 15,8% (IC 95%: 8,4-26,0; P=0,0019).

A coorte de Nakano et al. 2015, a mediana de duração do tratamento com sorafenibe foi de 3,6 meses (0,1-49,5 meses) e o período médio de seguimento foi de 8,6 meses (0,4-54,3 meses). Dos pacientes que se inscreveram para o estudo, 245 (81%) receberam tratamento com sorafenibe por mais de 1 mês, os pacientes que receberam sorafenibe por menos de um mês (67 pacientes) foram efetivamente tratados com outras alternativas terapêuticas, como quimioembolização transarterial por cateter, quimioterapia de infusão arterial hepática, quimioterapia sistêmica ou radioterapia. Durante o período de observação, 228 (73%) morreram e 84 (27%) estavam vivas no final do seguimento. À primeira avaliação radiológica foi disponível para 90% dos pacientes, destes, 6% alcançaram resposta parcial, 41% apresentaram doença estável e 43% tiveram progressão da doença de acordo com o RECIST. Assim, a taxa de controle da doença foi de 47%.

Por fim, no estudo de Hollebecque, a avaliação radiológica foi realizada nos primeiros 3 meses de tratamento, nesse período, 66 pacientes foram submetidos a pelo menos uma avaliação, 54 não foram submetidos a avaliação radiológica dentro de 3 meses por causa da morte antes de 3 meses (n = 13), progressão clínica e / ou estado de desempenho alterado (n = 14), descontinuação definitiva de sorafenib relacionada a toxicidade inaceitável (n = 21) ou falta de conformidade (n = 6). Entre os pacientes que realizaram ao menos uma avaliação, 1 (1,5%) paciente apresentou resposta parcial, 53 (80,3%) tiveram doença estável e 12 (18,2%) apresentaram progressão da doença. O tempo médio para progressão radiológica foi de 6,3 meses (IC 95%: 5,0-9,3). O tempo médio para progressão sintomática foi de 4,2 meses, (IC 95%: 3,3-5,6). O tempo médio para avaliação radiológica foi de 2,3 meses, (IC 95%: 1,9-2,4). Não foram fatores preditivos de progressão da doença na análise univariada, idade, gênero, ECOG PS, IMC, alfa-fetoproteína <64 ng / mL e Child-Pugh classe.



6.3.3 Segurança e eventos adversos

No estudo SHARP, a incidência global de eventos adversos sérios foi de 52% no grupo sorafenibe e de 54% no placebo. A diferença da taxa de descontinuação do medicamento do estudo entre os grupos foi de apenas 1% (38% no grupo sorafenibe e 37% no placebo). Em relação à segurança, a incidência de Eventos adversos relatados foi de 80% no grupo sorafenibe e 52% no grupo placebo. Os Eventos adversos mais comuns relacionados ao medicamento ocorreram em maior frequência no grupo sorafenibe quando comparado ao placebo ($p < 0,001$), para todos os graus de gravidade (Quadro 5). Quanto aos eventos adversos de grau 3 relacionados ao uso do medicamento foram diarreia (8% no grupo sorafenibe e 2% no grupo placebo; $p < 0,001$), reação cutânea mão-pé (8% no grupo sorafenibe e $< 1\%$ no grupo placebo; $p < 0,001$), hipertensão (2% no grupo sorafenibe e $< 1\%$ no grupo placebo; $p = 0,28$) e dor abdominal (2% no grupo sorafenibe e 1% no grupo placebo; $p = 0,17$). Não houve Eventos adversos de grau 4 relacionados ao uso do medicamento. Foram relatadas 321 mortes, 143 no grupo que recebeu tratamento com sorafenibe e 178 no grupo placebo.

QUADRO 5: EVENTOS ADVERSOS NO ESTUDO SHARP

EVENTO ADVERSO	GRUPO SORAFENIBE (297 pacientes)	GRUPO PLACEBO (302 pacientes)
Diarreia	39% (116 pacientes)	11% (34 pacientes)
Fadiga	22% (64 pacientes)	16% (47 pacientes)
Reação cutânea de mão e pé	21% (63 pacientes)	3% (8 pacientes)
Erupção cutânea ou descamação	16% (47 pacientes)	11% (34 pacientes)
Anorexia	14% (42 pacientes)	3% (8 pacientes)
Alopécia	14% (42 pacientes)	2% (6 pacientes)

No estudo de Cheng et al. 2009 ($n = 224$), a mediana de eventos adversos foi de 38,7% no grupo placebo e 81,9% no grupo que recebeu tratamento com sorafenibe, sendo os mais frequentes: reação cutânea de mão e pé (45%), diarreia (25,5%), alopecia (24,8%), erupção cutânea ou descamação (20,1%), fadiga (20,1%) e anorexia (12,8%). Foram relatados 46 óbitos atribuídos a eventos adversos sérios no grupo tratado com sorafenibe e 24 no grupo placebo.

O evento adverso mais observado no estudo de Nakano et al. 2015 foi reação cutânea de mão e pé (46%), também foi relatado diarreia (17%), fadiga (13%), disfunção hepática (12%) e alopecia (8%). A disfunção hepática foi o evento adverso mais frequente que levou à descontinuação do tratamento (14%). Nesse estudo, 2 pacientes descontinuaram o tratamento por pneumonia intersticial e 1 paciente por lise tumoral.



Por fim, no estudo de Hollebecque et al. 2011 (n=120) os eventos adversos mais relatados foram: diarreia (60%), reação cutânea de mão e pé (47,5%), fadiga (38,3%) e sangramento gastrointestinal (8,3%). As razões de descontinuação do tratamento foram insuficiência hepática (33%), erupção cutânea de mão e pé (30%), fadiga (23,3%), diarreia (6,7%) e sangramento gastrointestinal (6,7%). As reduções de dose foram prescritas para os casos em que os eventos adversos de grau 2 foram persistentes.



6.4 Avaliação Econômica

O demandante apresentou uma análise de custo-efetividade utilizando-se o modelo de Markov, elaborado para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, que consistiu em três estados de transição: “livre de progressão”, “progressão da doença” e “morte”. O objetivo foi avaliar o custo efetividade do uso do tosilato de sorafenibe no tratamento de CHC avançado, usando como comparador os melhores cuidados de suporte. Um resumo crítico, avaliado com base nas Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde encontra-se no Quadro 6 abaixo.

QUADRO 6: CARACTERÍSTICAS DO MÉTODO DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
1. Tipo de estudo	Análise de custo-efetividade	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença
2. Alternativas Comparadas (Tecnologia/intervenção X Comparador)	sorafenibe X melhor cuidado de suporte.	Inadequado. Há outras alternativas terapêuticas utilizadas no SUS para tratamento dessa condição clínica.
3. População em estudo e subgrupos	Pacientes com CHC avançado, após falha ou em casos não aplicáveis de terapias cirúrgicas ou locorregionais	Adequado. Consistente com a proposta apresentada e atualizada.
4. Desfecho(s) de saúde utilizados	Anos de vida ganhos (LYG)	Adequado. Porém poderia ter utilizado anos de vida ajustados pela qualidade de vida ganhos (QALY)
5. Horizonte temporal	20 anos	Inadequado. Pois o CHC é uma doença agressiva com alta mortalidade (8), onde os pacientes têm uma expectativa de vida muito curta, aproximadamente 10 meses.
6. Taxa de desconto	5% para custos e efetividade	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
7. Perspectiva da análise	SUS	Adequado. Consistente com as diretrizes de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde.
8. Medidas da efetividade	Tempo de progressão radiológica	Incerto. Apesar dos desfechos serem obtidos do ECR SHARP, poderia ter



PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO	COMENTÁRIOS
		considerado o tempo até progressão sintomática.
9. Medidas e quantificação dos desfechos baseados em preferência (utilidades)	Não realizado	Não se aplica. Não se trata de uma avaliação de custo utilidade.
10. Estimativa de recursos despendidos e de custos	Custos médicos associados ao tratamento paliativo (opinião de especialistas, SIGTAP e TABNET). Acompanhamento dos pacientes em tratamento (opinião de especialistas, SIGTAP e TABNET). E o controle dos eventos adversos no cenário do SUS (Fernandes et al, 2011 (30) e Microcusteio). O custo do sorafenibe foi o PMVG (ICMS 0%) com desconto de 25%. Para melhores cuidados de suporte, o custo foi estimado por opinião de especialistas e os valores extraídos do SIGTAP e TABNET.	Adequado. Foram previstos todos os custos médicos diretos envolvidos.
11. Unidade monetária utilizada, data e taxa da conversão cambial (se aplicável)	Real	Adequado.
12. Método de modelagem	Modelo de Markov	Adequado. Consistente com o caráter crônico da doença, alta mortalidade e a doença é incurável
13. Pressupostos do modelo	Sorafenibe como único agente antineoplásico para CHC avançado irressecável. Morte pode ocorrer a partir de qualquer estado de saúde.	Inadequado. Considerando que há outras alternativas terapêuticas utilizadas no SUS para tratamento dessa condição clínica.
14. Análise de sensibilidade e outros métodos analíticos de apoio	Foi conduzida análise de sensibilidade univariada (variações pré-definidas de um parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes.) e probabilística. Principais parâmetros: desconto, sobrevida global, desperdício do medicamento, custos de acompanhamento com sorafenibe e custos com progressão da doença.	Adequado. A maioria dos parâmetros do modelo foi avaliada.



Como resultado da avaliação econômica, o demandante encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 89.534,26 por anos de vida salvos (Quadro 7).

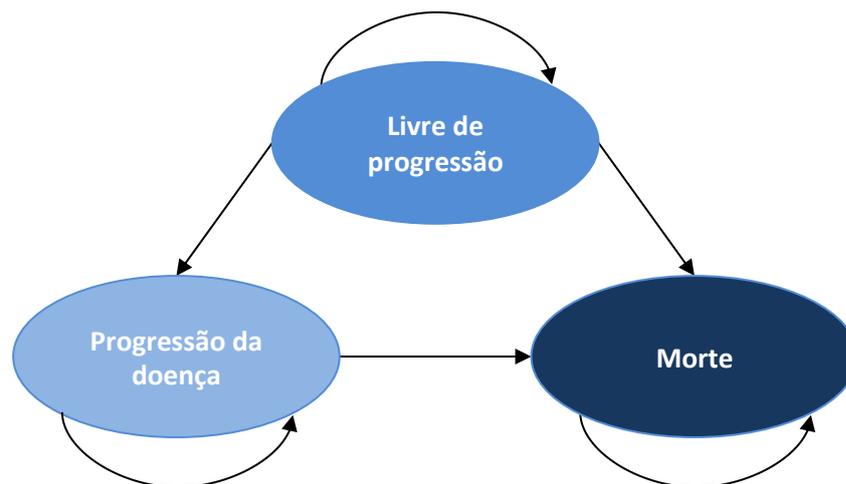
QUADRO 7: RAZÃO DE CUSTO EFETIVIDADE INCREMENTAL (RCEI) DO SORAFENIBE DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE

Tecnologia	Efetividade (SG)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo (R\$)	RCEI
Sorafenibe	1,9962	0,7040	98.212,98	63.027,88	R\$ 89.534,26
Placebo/melhores cuidados	1,2922		35.185,10		

Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017. As eventuais diferenças de cálculo são provenientes de arredondamento.

O demandante construiu o modelo de custo-efetividade principalmente sobre os resultados do estudo SHARP e constituíram os estados de saúde baseados na vida livre de progressão, progressão da doença e morte (FIGURA 4).

FIGURA 4: ESTRUTURA ESQUEMÁTICA DO MODELO DE CUSTO-EFETIVIDADE APRESENTADO PELO DEMANDANTE

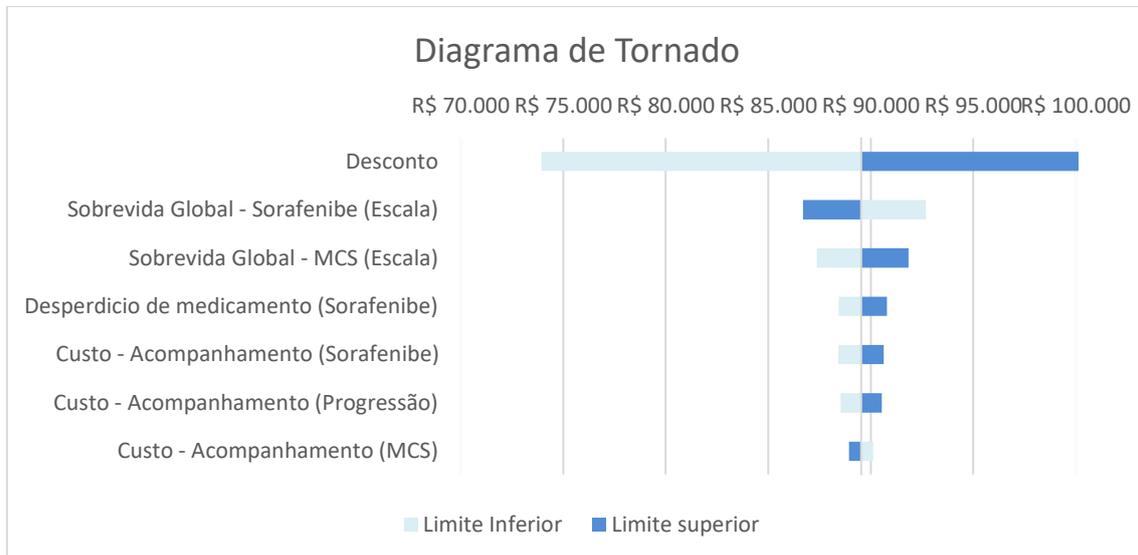


Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017.

O demandante também realizou análise de sensibilidade univariada e probabilística, sendo os parâmetros relacionados ao desconto, sobrevida global, desperdício do medicamento, custos de acompanhamento com sorafenibe e custos com progressão da doença os que mais impactaram no RCEI (FIGURA 5 FIGURA 6).

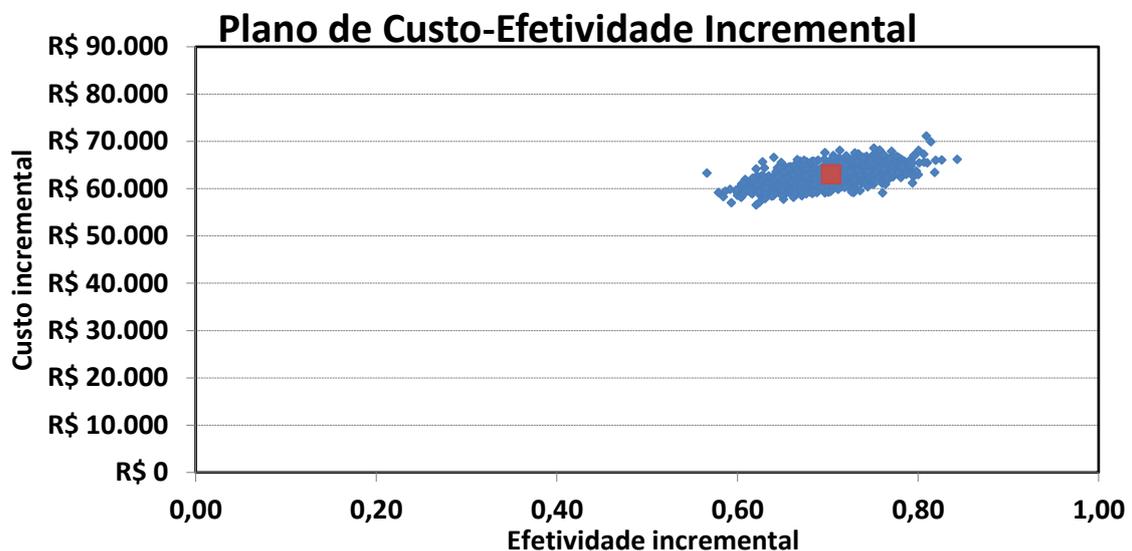


FIGURA 5: DIAGRAMA DE TORNADO COM OS 7 PARÂMETROS MAIS INFLUENTES DO MODELO



Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017.

FIGURA 6: ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA_CUSTO-EFETIVIDADE POR ANOS DE VIDA SALVOS



Fonte: Dossiê Bayer SA, 2017.

Limitações:

O horizonte temporal de 20 anos é uma limitação importante, tendo em vista que a doença tem uma característica agressiva, com alta mortalidade (SG: 10,7 meses). A DDT de carcinoma de fígado no adulto recomenda a quimioterapia paliativa para os pacientes com CHC



avanzado e irressecável, e destaca agentes antineoplásicos que podem ser usados como agentes únicos ou em associação, portanto o demandante poderia ter usado outros agentes antineoplásicos como comparador além dos melhores cuidados de suporte. De acordo com a tabela APAC, aparentemente, o medicamento sorafenibe já é o antineoplásico mais usado para os CIDs C22.0, C22.7 e C22.9.

O demandante considerou como dados de eficácia somente o tempo até progressão radiológica, entretanto, a progressão sintomática deveria ter sido levada em conta, pois de acordo com o estudo SHARP, não houve diferença significativa na piora clínica do paciente pois mesmo que piore o resultado, esse cenário poderia ser avaliado, portanto não levou em consideração a qualidade de vida.

6.5 Análise de Impacto Orçamentário

O demandante apresentou cálculo do impacto orçamentário, modelo determinístico, para a inclusão do sorafenibe para o tratamento da CHC avançado no SUS. Foram considerados apenas custos de tratamento (sorafenibe e melhores cuidados de suporte - MCS) e o custo de acompanhamento em uma perspectiva de 5 anos. Para duração do tratamento foi considerada a mediana do tempo de progressão radiológica do estudo SHARP (Quadro 8).

QUADRO 8: CUSTO DE TRATAMENTO TOTAL.

	Sorafenibe	MCS*
Custo de tratamento mensal	R\$ 7.451,84	R\$ 1.326,59
Sobrevida livre de progressão (mediana TPR**)	5,5 meses	2,8 meses
Custo total de tratamento	R\$ 40.985,15	R\$ 3.714,46

*MCS: melhores cuidados de suporte

**TPR: tempo até progressão radiológica – estudo SHARP (26)

Fonte: Adaptado, dossiê da Bayer SA, 2017.

Para a estimativa da população-alvo, o número de pacientes elegíveis foi obtido por meio de estimativas baseadas em dados do DATASUS, com o levantamento do número de pacientes diagnosticados com CHC no SUS entre 2011 e 2016, foram considerados os pacientes com registro de CIDs C22.0, C22.7 e C22.9, a partir desse levantamento, desenvolveu-se um algoritmo de *record linkage* entre as bases de dados do Sistema de Informação Ambulatorial (SIA) e do Sistema de Informação Hospitalar (SIH) do DATASUS para garantir a avaliação longitudinal dos pacientes com CHC. A partir dessa população, utilizando a projeção populacional do ano de 2013 do IBGE, foi projetado o número de pacientes para os 6 anos seguintes. Estimou-se o crescimento populacional em relação ao ano de 2016.



Para o cenário projetado, assumiu-se que 50% dos pacientes diagnosticados com CHC avançado iniciaria o tratamento com sorafenibe no primeiro ano, chegando a 90% no quinto ano. Dessa forma, de acordo com o cálculo apresentado pelo demandante, haveria 1.326 pacientes candidatos ao uso do sorafenibe no SUS em 2019, chegando a 1.359 em 2023.

A partir das premissas adotadas pelo demandante, o impacto orçamentário incremental com a incorporação do sorafenibe seria de aproximadamente R\$ 119,88 milhões em 5 anos. Os valores anuais estão reproduzidos na Tabela 2 abaixo.

TABELA 2: IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL DA INCORPORAÇÃO DO SORAFENIBE

Cenários	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário referência	R\$ 4.924.286,00	R\$ 4.957.441,00	R\$ 4.989.304,00	R\$ 5.019.857,00	R\$ 5.049.105,00
Sorafenibe	R\$ 0				
MCS	R\$ 4.924.286,00	R\$ 4.957.441,00	R\$ 4.989.304,00	R\$ 5.019.857,00	R\$ 5.049.105,00
Cenário projetado	R\$ 29.629.299,00	R\$ 42.264.468,00	R\$ 45.039.234,00	R\$ 47.833.492,00	R\$ 50.645.314,00
Sorafenibe	R\$ 27.167.156,00	R\$ 41.025.108,00	R\$ 44.041.374,00	R\$ 47.080.513,00	R\$ 50.140.403,00
MCS	R\$ 2.462.143,00	R\$ 1.239.360,00	R\$ 997.861,00	R\$ 752.979,00	R\$ 504.911,00
Impacto orçamentário	R\$ 24.705.013,00	R\$ 37.307.027,00	R\$ 40.049.930	R\$ 42.813.634,00	R\$ 45.596.208,00

Fonte: Adaptado de Dossiê da Bayer SA, 2017.

Limitações

O demandante estimou a população pelo algoritmo de *record linkage*, cuja metodologia não está bem detalhada. Também, considerou a taxa de crescimento populacional com dados do IBGE, quando seria adequado usar o crescimento médio de pacientes diagnosticados.

De acordo com os dados do DATASUS, em 2017, 969 pacientes receberam quimioterapia para os CIDs C22.0, C22.7 e C22.9 em 2017.

Os custos incluídos no impacto orçamentário foram os mesmos considerados na avaliação de custo efetividade, adicionando os custos de acompanhamento (consultas, exames de sangue e de imagem, procedimentos, outros medicamentos e internação), não considerou os custos com eventos adversos.

O tempo de tratamento considerado pelo demandante foi o tempo até progressão radiológica (5,5 meses), entretanto, de acordo com a bula, “o tratamento deve continuar até que não haja mais nenhum benefício clínico para o paciente ou até que se manifeste toxicidade inaceitável”(24).



6.6 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Há medicamentos em desenvolvimento para o tratamento do carcinoma hepatocelular avançado. As tecnologias rastreadas estão no horizonte tecnológico emergente, ou seja, encontram-se em fase de pesquisa clínica ou tiveram seu registro aprovado recentemente em alguma das agências reguladoras consideradas em nossa análise (ANVISA, EMA e FDA). Atualmente, nenhuma delas possui registro na ANVISA para essa indicação terapêutica.

As potenciais alternativas terapêuticas para o tratamento do carcinoma hepatocelular avançado podem ser visualizadas no quadro abaixo (Quadro 9). Foram incluídos medicamentos com estudos de fase 3 ou 4 de pesquisa clínica inscritos na base ClinicalTrials.gov.

QUADRO 9: MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA O TRATAMENTO DO CARCINOMA HEPATOCELULAR

Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para carcinoma hepatocelular
BGB-A317	Inibidor de proteína 1 de morte celular programada	Intravenosa	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Brivanibe	Antagonista de receptor de FGF e VEGF	Oral	• Fase 3	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Cabozantinibe	Inibição de tirosina-quinases	Oral	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2017) Sem registro
Donafenibe	Inibição de tirosina-quinases	Oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Durvalumabe	Inibidor de proteína 1 de morte celular programada	Intravenosa	• Fase 3	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Hepcortespenlisimut-L	Não elucidado	Oral	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2014) Sem registro
Icaritina	Antagonista de receptor alfa-36 de estrogênio	Oral	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Nivolumabe	Inibidor de proteína 1 de	Intravenosa	• Fase 3 ^{a,b}	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u>



	morte celular programada			Designação de droga órfã (2015) Registrado (2017)
Pegargiminase	Estimulador de arginina deiminase	Oral	• Fase 3 ^d	<u>ANVISA e FDA</u> Sem registro <u>EMA</u> Designação de droga órfã (2005) Sem registro
Pembrolizumabe	Inibidor de proteína 1 de morte celular programada	Intravenosa	• Fase 3 ^{a,b,d} (hipertrigliceridemia) ^d	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2017) Sem registro
Pexastimogene devacirepvec	Estimulador do gene CSF2	Intravenosa	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro
Ramucirumabe	Antagonista de VEGFR-2	Intravenosa	• Fase 3 ^a	<u>ANVISA e EMA</u> Sem registro <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2011) Sem registro
Regorafenibe	Inibição de quinases	Oral	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA</u> Sem registro <u>EMA</u> Registrado (2013) <u>FDA</u> Designação de droga órfã (2015) Registrado (2017)

Fontes: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br.
Atualizado em: 08/03/2018.

Legenda: FGF – fator de crescimento fibroblástico; VEGF – fator de crescimento endotelial vascular; CIK – células matadoras induzidas por citocinas (cytokine-induced killer); VEGFR-2 – receptor 2 de fator de crescimento endotelial vascular; Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. *Food and Drug Administration*.

^a O estudo está recrutando pacientes;

^b O estudo está em andamento, mas não está recrutando pacientes;

^c O estudo não está aberto para recrutamento de pacientes;

^d O estudo está concluído.



6.7 Avaliação por outras agências de ATS

A agência canadense CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) ainda não avaliou o sorafenibe para CHC.

O Conselho da agência escocesa SMC (*Scottish Medicines Consortium*) recomendou o sorafenibe para uso restrito no tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado que falharam ou não são elegíveis à ressecção cirúrgica ou terapias locais (31).

A agência NICE/Inglaterra (*The National Institute for Health and Care Excellence*) recomenda o uso restrito do sorafenibe para tratamento de pacientes com carcinoma hepatocelular avançado apenas para pacientes com Child-Pugh classe A, somente se a empresa o fornecer dentro do acordo de acesso comercial realizado (32).

A PBAC/Austrália (*The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) também recomenda o sorafenibe com uso restrito ao tratamento inicial, como monoterapia para pacientes com CHC avançado com estado de desempenho da OMS de 2 ou menos, Child Pugh classe A e BCLC estágio C, desde que subsidiado pelo PBS. Ou como tratamento contínuo de CHC avançado em um paciente que já tratado com sorafenibe subsidiado com PBS e que não apresente progressão da doença (33).

6.8 Considerações gerais

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança do tosilato de sorafenibe para CHC avançado é baseada no ensaio clínico randomizado controlado por placebo, não incluindo comparação direta com os tratamentos de suporte utilizados no SUS. O sorafenibe foi estatisticamente superior ao placebo para a sobrevida global e o tempo até progressão radiológica. Não houve diferença significativa no tempo até progressão sintomática. De acordo com a tabela APAC, aparentemente, o sorafenibe já é o antineoplásico mais utilizado no SUS para os CIDs C22.0, C22.7 e C22.9 no tratamento de CHC avançado irresssecável.

Avaliação econômica apresentada pelo demandante, comparando sorafenibe com melhores cuidados de suporte ofertados pelo SUS indicam RCEI de R\$ R\$ 89.534,26 por anos de vida ganho. O demandante considerou somente o tempo até progressão radiológica na avaliação econômica, entretanto, o tempo até progressão sintomática deveria ter sido levado em conta, pois de acordo com o estudo SHARP, não houve diferença clínica entre os grupos sorafenibe e placebo, ou seja, o paciente continuou piorando o quadro clínico, sem qualidade



de vida. O impacto orçamentário incremental calculado foi de aproximadamente 119,88 milhões de reais em 5 anos.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

O plenário da CONITEC esclareceu a dinâmica do tratamento oncológico, onde o procedimento APAC de tratamento do carcinoma hepatocelular não inviabiliza o uso do medicamento sorafenibe por pacientes no âmbito do SUS. 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 do CHC avançado irressecável.

Não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irressecável em monoterapia na quimioterapia paliativa.

A CONITEC em sua 64ª reunião ordinária realizada nos dias 7 e 8 de março de 2018, recomendou preliminarmente a não incorporação do sorafenibe para pacientes com CHC avançado irressecável em monoterapia na quimioterapia paliativa.

A matéria será disponibilizada em Consulta Pública.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 14/2018 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irressecável” foi realizada entre os dias 27 de março e 16 de abril de 2018. Foram recebidas 397 contribuições, sendo 59 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 338 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Os dois formulários de consulta pública disponíveis são igualmente iniciados por uma seção de caracterização do participante. O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião apresenta, na seção seguinte, três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia



com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos indicados para a condição clínica em questão.

A segunda parte do formulário para contribuições técnico-científicas é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre o relatório técnico disponibilizado: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com o formulário de origem. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) categorização das unidades de significado e d) discussão acerca da contribuição. Algumas contribuições foram transcritas no corpo desta seção por serem exemplificativas das unidades de significado. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da CONITEC (conitec.gov.br).

8.1 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 338 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, sendo 322 (95,27%) contrárias à recomendação inicial da CONITEC e 16 (4,73%) favoráveis (Tabela 3).

TABELA 3 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	13 (4%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	3 (1%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	12 (4%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	310 (91%)
Total	338 (100%)

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente pacientes e interessados no tema, autodeclarados brancos ou pardos, entre 25 e 59 anos e provenientes da região sudeste do país (Tabela 4).



TABELA 4- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 14/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	335 (99%)
Pessoa jurídica	3(1%)
Paciente ou representações de pacientes	137 (41%)
Profissional de saúde ou Sociedades médicas	70 (20%)
Interessado no tema	131 (39%)
Sexo	
<i>Feminino</i>	164 (49%)
<i>Masculino</i>	171 (51%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	17 (5%)
<i>Branco</i>	259 (77%)
<i>Indígena</i>	1 (0,3%)
<i>Pardo</i>	49 (14%)
<i>Preto</i>	9 (2,7%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	0
<i>18 a 24 anos</i>	10 (3%)
<i>25 a 39 anos</i>	113 (33%)
<i>40 a 59 anos</i>	166 (50%)
<i>60 anos ou mais</i>	46 (14%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	6 (2%)
<i>Nordeste</i>	29 (8%)
<i>Sul</i>	51 (15%)
<i>Sudeste</i>	232 (69%)
<i>Centro-oeste</i>	20 (6%)

As contribuições sobre experiência ou opinião também foram estratificadas conforme a experiência prévia do contribuinte com o medicamento em análise e com outros medicamentos para tratar a doença em questão, e conforme pontos positivos e negativos dos medicamentos. A experiência prévia com sorafenibe foi declarada por 49 contribuintes. Duzentas e setenta e oito contribuições diziam não terem tido qualquer experiência com o sorafenibe e 79 afirmaram



ter experiência com outros medicamentos para a doença. Quanto aos efeitos negativos, 28 contribuições apontaram efeitos negativos com o tratamento com sorafenibe, como síndrome mão pé, toxicidade cutânea, diarreia, fadiga, anorexia e outros eventos adversos de grau ≥ 3 . Quatro contribuições relatam que os efeitos negativos são possíveis de serem evitados ou controlados com ajuste medicamentoso sintomático. Doze apontaram efeitos negativos com os outros medicamentos.

8.2 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidas 59 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, sendo 53 (90%) contrárias à recomendação inicial da CONITEC e 6 (10%) favoráveis (Tabela 5 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO. Tabela 5).

Tabela 5 - OPINIÃO SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 20/2017 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Opinião sobre a recomendação preliminar	Número absoluto (%)
Concordo totalmente com a recomendação preliminar	5 (8%)
Concordo parcialmente da recomendação preliminar	1 (2%)
Discordo parcialmente da recomendação preliminar	3 (5%)
Discordo totalmente da recomendação preliminar	50 (85%)
Total	59 (100%)

A participação na consulta pública foi majoritariamente de pessoas físicas, especialmente profissionais de saúde e interessados no tema, autodeclarados brancos, entre 25 e 59 anos e provenientes da região sudeste do país (Tabela 6).

TABELA 6- CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 14/2018 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	54 (92%)
Pessoa jurídica	5(8%)
Paciente ou representações de pacientes	4 (7%)
Profissional de saúde ou Sociedades médicas	42 (75%)
Interessado no tema	10 (18%)
Sexo	
Feminino	30 (56%)



<i>Masculino</i>	24 (44%)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	1 (2%)
<i>Branco</i>	47 (87%)
<i>Indígena</i>	0 (0%)
<i>Pardo</i>	6 (11%)
<i>Preto</i>	0 (0%)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	0
<i>18 a 24 anos</i>	0
<i>25 a 39 anos</i>	22 (41%)
<i>40 a 59 anos</i>	29 (54%)
<i>60 anos ou mais</i>	3 (6%)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	4 (7%)
<i>Nordeste</i>	3 (5%)
<i>Sul</i>	7 (12%)
<i>Sudeste</i>	40 (68%)
<i>Centro-oeste</i>	5 (8%)

Das 59 contribuições recebidas, apenas 25 descreveram suas opiniões sobre as evidências científicas, onde reportaram os estudos de eficácia e segurança que foram utilizados para elaboração deste relatório (26,27).

8.3 Avaliação global das contribuições

Apenas quatro contribuições entenderam que a decisão da CONITEC foi de que não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irressecável em monoterapia na quimioterapia paliativa.

Entretanto, a dinâmica do tratamento oncológico, onde o procedimento APAC de tratamento do CHC não inviabiliza o uso do medicamento sorafenibe por pacientes no âmbito do SUS. Pois o esquema de tratamento deve ser definido pelo médico em conjunto com o paciente, conforme protocolo do serviço de saúde assistencial. E o valor de reembolso será o valor proposto para as APACs disponíveis para o tratamento do CHC avançado irressecável.



Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública 14/2018, o plenário concordou, portanto, que não houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

9. RECOMENDAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 67ª reunião ordinária, no dia 13 de junho de 2018, deliberaram, por unanimidade, que não há a necessidade de criação de um novo procedimento APAC específico para a incorporação do sorafenibe nos esquemas quimioterápicos utilizados no SUS para o tratamento do CHC avançado irreseccável em monoterapia na quimioterapia paliativa.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 350/2018.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 35, DE 28 DE AGOSTO DE 2018

Torna pública a decisão de não incorporar o tosilato de sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) avançado irreseccável no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art.1º Não incorporar o tosilato de sorafenibe para carcinoma (CHC) avançado irreseccável no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art.2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art.3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela CONITEC caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art.4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN



11. REFERÊNCIAS

1. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics*. 2010;65(12):1285–90.
2. Salhab M, Canelo R. An overview of evidence-based management of hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(4):463.
3. Brasil. Ministério da Saúde. Tipos de Câncer. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA); 2013. p. 1.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Fígado no Adulto. 2014. p. 163.
5. McGlynn KA, Petrick JL, London WT. Global Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Clin Liver Dis*. 2015 May;19(2):223–38.
6. Gao J-J. Sorafenib-based combined molecule targeting in treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2015;21(42):12059.
7. Moriguchi M, Umemura A, Itoh Y. Current status and future prospects of chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. *Clin J Gastroenterol*. 2016 Aug;9(4):184–90.
8. Gomes MA, Priolli DG, Tralhão JG, Botelho MF. Carcinoma hepatocelular: epidemiologia, biologia, diagnóstico e terapias. *Rev Assoc Med Bras*. 2013 Sep;59(5):514–24.
9. World Health Organization. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: liver Cancers. 2012.
10. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. The Barcelona approach: Diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2004 Feb;10(S2):S115–20.
11. Farinati F, Marino D, De Giorgio M, Baldan A, Cantarini M, Cursaro C, et al. Diagnostic and Prognostic Role of alpha-Fetoprotein in Hepatocellular Carcinoma: Both or Neither? *Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):524–32.
12. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxì A, Cammà C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. 2010 Apr;51(4):1274–83.
13. SINGAL A, VOLK ML, WALJEE A, SALGIA R, HIGGINS P, ROGERS MAM, et al. Meta-analysis: surveillance with ultrasound for early-stage hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009 Jul;30(1):37–47.



14. Xie L, Guang Y, Ding H, Cai A, Huang Y. Diagnostic Value of Contrast-Enhanced Ultrasound, Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging for Focal Liver Lesions: A Meta-Analysis. *Ultrasound Med Biol*. 2011 Jun;37(6):854–61.
15. Colli A, Fraquelli M, Casazza G, Massironi S, Colucci A, Conte D, et al. Accuracy of Ultrasonography, Spiral CT, Magnetic Resonance, and Alpha-Fetoprotein in Diagnosing Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review. *CME. Am J Gastroenterol*. 2006 Mar;101(3):513–23.
16. Lee JM, Trevisani F, Vilgrain V, Wald C. Imaging diagnosis and staging of hepatocellular carcinoma. *Liver Transplant*. 2011 Oct;17(S2):S34–43.
17. Zhang B-H, Yang B-H, Tang Z-Y. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2004 Jul;130(7).
18. Trinchet J-C, Chaffaut C, Bourcier V, Degos F, Henrion J, Fontaine H, et al. Ultrasonographic surveillance of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: A randomized trial comparing 3- and 6-month periodicities. *Hepatology*. 2011 Dec;54(6):1987–97.
19. Miyahara K. Chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma in the sorafenib age. *World J Gastroenterol*. 2014;20(15):4151.
20. Yamashita Y, Taketomi A, Shirabe K, Aishima S, Tsuijita E, Morita K, et al. Outcomes of hepatic resection for huge hepatocellular carcinoma (≥ 10 cm in diameter). *J Surg Oncol*. 2011 Sep;104(3):292–8.
21. Zhou Y, Sui C, Li B, Yin Z, Tan Y, Yang J, et al. Repeat hepatectomy for recurrent hepatocellular carcinoma: a local experience and a systematic review. *World J Surg Oncol*. 2010;8(1):55.
22. Zhou Y-M, Li B, Xu D-H, Yang J-M. Safety and efficacy of partial hepatectomy for huge (≥ 10 cm) hepatocellular carcinoma: A systematic review. *Med Sci Monit*. 2011;17(3):RA76-RA83.
23. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, et al. BAY 43-9006 Exhibits Broad Spectrum Oral Antitumor Activity and Targets the RAF/MEK/ERK Pathway and Receptor Tyrosine Kinases Involved in Tumor Progression and Angiogenesis. *Cancer Res*. 2004 Oct;64(19):7099–109.
24. Nexavar. Tosilato de sorafenibe, comprimidos revestidos 200 mg. Responsável Técnico



- Dra. Dirce Eiko Mimura. São Paulo - SP: Bayer S.A.; 2017. p. 1.
25. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia.-4. ed., revisada e atualizada-Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 80 p.
 26. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul;359(4):378–90.
 27. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, 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 Jan;10(1):25–34.
 28. Nakano M, Tanaka M, Kuromatsu R, Nagamatsu H, Tajiri N, Satani M, et al. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma with extrahepatic metastasis: a prospective multicenter cohort study. *Cancer Med*. 2015 Dec;4(12):1836–43.
 29. Hollebecque A, Cattan S, Romano O, Sergent G, Mourad A, Louvet A, et al. Safety and efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma: the impact of the Child-Pugh score. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 Nov;34(10):1193–201.
 30. Fernandes, Roberta Arinelli; Takemoto, Maíra Libertad Soligo; Bines, Jacques; Tolentino, Ana Clara de Melo; Takemoto, Mayumi Libertad Soligo; Dos Santos, Plínio Marcos Leal; Caldas, Álvaro Manuel de Carvalho; Valentim J. Tratamento sequencial do carcinoma de células renais metastático com terapias alvo: custos associados ao manejo dos eventos adversos, sob as perspectivas pública e privada, no Brasil. *Câncer Hoje*. 2011;1–9.
 31. Scottish Medicines Consortium. Scottish Medicines Consortium sorafenib (Nexava). 2016.
 32. The National Institute for Health and Care Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma | Guidance and guideline | NICE. 2017.
 33. The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Sorafenib PSD Bayer Australia Ltd 5-4 07-08 Final.doc. 2008.



ANEXO I – BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADA PELO DEMANDANTE

QUADRO 10: BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA REALIZADOS PELO DEMANDANTE

PUBMED

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SENSIBILIZADA (RS + METANÁLISE + ECR)**

("sorafenib" [Supplementary Concept]) AND ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))

Resultado: 734 títulos

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (ESTUDO OBSERVACIONAL)**

("sorafenib" [Supplementary Concept]) AND ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) AND ("Observational Study" [Publication Type] OR "Epidemiologic studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp case control studies/" OR "Exp cohort studies/" OR "Case control.tw." OR "(cohort adj (study or studies))[tw]" OR "Cohort analy\$[tw]" OR "(Follow up adj (study or studies))[tw]" OR "(observational adj (study or studies))[tw]" OR "Longitudinal[tw]" OR "Retrospective[tw]" OR "Cross sectional[tw]" OR "Cross-sectional studies/" OR "Or/1-12"))

Resultado: 265 títulos

- **ESTRATÉGIA 3 - BUSCA SENSIBILIZADA (ESTUDO ECONÔMICO)**

("sorafenib" [Supplementary Concept]) AND ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) AND ((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))

Resultado: 25 títulos



LILACS

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

("Carcinoma, Hepatocellular" OR "Carcinoma Hepatocelular" OR "Hepatoma" OR "Hepatocellular Carcinoma") AND ("sorafenib" OR "BAY 545-9085" OR "sorafenib tosylate" OR "Nexavar")

Resultado: 6 títulos

- **ESTRATÉGIA 2 - BUSCA SENSIBILIZADA (ESTUDO ECONÔMICO)**

("Carcinoma, Hepatocellular" OR "Carcinoma Hepatocelular" OR "Hepatoma" OR "Hepatocellular Carcinoma") AND ("sorafenib" OR "BAY 545-9085" OR "sorafenib tosylate" OR "Nexavar") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Custos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Diseventos adverseose" OR "Burden of Diseventos adversoses" OR "Diseventos adverseose Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deductibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos



OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos

CRD

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma) AND (sorafenib OR BAY 545-9085 OR sorafenib tosylate OR Nexavar)

Resultados: 25 títulos

COCHRANE

- **ESTRATÉGIA 1 - BUSCA SIMPLES**

(Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma) AND (sorafenib OR BAY 545-9085 OR sorafenib tosylate OR Nexavar)

Resultados: 7 revisões completas



ANEXO II – FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DE ESTUDOS DE EFICÁCIA E SEGURANÇA, DO DEMANDANTE DA SOLICITAÇÃO.

