

Nota Técnica 25811

Data de criação: 28/01/2021 11:55:09

Data de conclusão: 28/01/2021 11:56:56

Paciente

Idade:

28 anos

Sexo:

Feminino

Cidade:

Uruguaiana/RS

Dados do Processo

Vara/Serventia:

2ª Vara Federal de Uruguaiana

Diagnóstico

Diagnóstico:

Neoplasia maligna do cólon.

CID:

C18 - Neoplasia maligna do cólon

Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):

Laudo Médico.

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia:

Medicamento

Princípio Ativo:

REGORAFENIBE

Via de administração:

ORAL

Posologia:

Regorafenibe 40 mg uso contínuo. Tomar 4 comprimidos, VO, 1 vez ao dia por 21 dias. Fazer pausa de 7 dias e após reiniciar o tratamento.

Uso contínuo?

Sim

Duração do tratamento:

(Indeterminado)

Registro na ANVISA?

Sim

Situação do registro:

Ativo

Indicação em conformidade com a aprovada no registro?

Sim

Oncológico?

Sim

Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde para a situação clínica do demandante?

Não

O medicamento está disponível no SUS?

Não

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia:

REGORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS/Saúde Suplementar:

As alternativas disponíveis no SUS são o tratamento com outros fármacos quimioterápicos e os tratamentos não farmacológicos (entre eles o tratamento de suporte).

Em caso de medicamento, descrever se existe Genérico ou Similar:

Não existem genéricos e similares previstos na Lista de Preços de Medicamentos da ANVISA.

Custo da Tecnologia

Tecnologia:

REGORAFENIBE

Laboratório:

BAYER S.A.

Marca Comercial:

Stivarga®

Apresentação:

REGORAFENIBE 40 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 84

Preço de Fábrica:

-

Preço Máximo de Venda ao Governo:

12.270,72

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia:

REGORAFENIBE

Dose Diária Recomendada:

160mg/dia (4cp)

Preço Máximo de Venda ao Governo:

-

Preço Máximo ao Consumidor:

-

Fonte do custo da tecnologia:

LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

Evidências e resultados esperados

Tecnologia:

REGORAFENIBE

Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:

O regorafenibe é um medicamento de uso oral, que age inibindo receptores tirosina quinase e, com isso, apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico (6). Por meio desse mecanismo de ação exerce inibe as vias de promoção do crescimento tumoral.

A eficácia do regorafenibe em pacientes com CCR metastático previamente tratados com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano foi avaliada inicialmente no estudo CORRECT, no qual 760 pacientes que progrediram após múltiplas terapias padrão foram aleatoriamente designados para o melhor tratamento de suporte mais regorafenibe (160 mg por via oral uma vez ao dia por três a cada quatro semanas) ou placebo (7). Os pacientes designados para regorafenibe tiveram uma melhora modesta, embora estatisticamente significativa na sobrevida global mediana (6,4 vs. 5 meses, razão de risco [HR] 0,77, IC95% 0,64 a 0,94) e a diferença na sobrevida livre de progressão (PFS), embora muito pequena, também estatisticamente significativo (HR 0,49, mediana 1,9 vs. 1,7 meses). A taxa de controle da doença (DCR) foi também maior com regorafenibe (41 vs. 15 por cento). Em relação aos efeitos adversos, o grupo que recebeu regorafenibe teve mais reação cutânea mão-pé de grau 3 ou 4 (17 vs. 0,4 por cento), fadiga (10 vs. 5 por cento), hipertensão (7 vs. 1 por cento), diarreia (7 vs. 1 por cento) e erupção cutânea (6 vs. 0 por cento).

Um segundo estudo que avaliou a eficácia do regorafenibe foi o ensaio clínico multicêntrico CONCUR, no qual 204 pacientes asiáticos com CCR metastático que progrediram após terapias padrão foram aleatoriamente designados para regorafenibe (160 mg por dia durante

21 de cada 28 dias) ou placebo (8). A mediana de sobrevida global foi de 8,8 meses no grupo tratado com o regorafenibe versus 6,3 meses no grupo tratado com placebo. A sobrevida livre de progressão também foi significativamente melhor no grupo tratado com regorafenibe do que no grupo placebo, com uma mediana de sobrevida livre de progressão de 3,2 meses no grupo regorafenibe e 1,7 meses no grupo do placebo. Como foi visto no estudo CORRECT, a DCR foi significativamente maior com regorafenibe (51 versus 7 por cento), embora apenas 6 pacientes (4 por cento) obtivessem uma resposta parcial (versus nenhuma no grupo de placebo). Eventos adversos ocorreram em 97% dos pacientes que receberam regorafenibe e em 46% dos que receberam placebo. Eventos adversos graves ocorreram em 12 pacientes no grupo tratado com regorafenibe (9%) e três no grupo placebo (4%).

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:

Ver benefícios no item anterior.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:

Não avaliado

Conclusão

Conclusão Justificada:

Não favorável

Conclusão:

Os estudos científicos disponíveis acerca do uso de regorafenibe em pacientes com CCR metastático previamente tratados com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano apontam para uma possível melhora modesta na sobrevida global e sobrevida livre de progressão (cerca de 2 meses para ambos os desfechos), acompanhados de eventos adversos relevantes em quase todos os pacientes.

Ademais, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado. Apesar de não termos encontrado estudos econômicos para a realidade brasileira, a agência do Canadá não considerou o tratamento custo efetivo. É razoável ponderar que, em um país de média renda, como o Brasil, esse tratamento também não seja custo-efetivo com os valores atualmente praticados.

Há evidências científicas?

Sim

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

Não

Referências bibliográficas:

1. Câncer de intestino - versão para Profissionais de Saúde [Internet]. Instituto Nacional de Câncer (INCA). 2019. [citado 02 de novembro de 2020]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude>
2. Hoyle M, Crathorne L, Peters J, Jones-Hughes T, Cooper C, Napier M, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono-or combination

- chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal No. 150 and part review of technology appraisal No. 118): a systematic review and economic model. 2013;
3. Tappenden P, Jones R, Paisley S, Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. NIHR Journals Library; 2007.
 4. Abdalla EK, Adam R, Bilchik, AJ, Jaeck D, Vauthey JN, Mahvi D. Improving resectability of hepatic colorectal metastases: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13:1271-1280.
 5. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. [Internet]. 2014. Report No.: PORTARIA No 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. [citado 02 de novembro de 2020]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html.
 6. Clark JW, Grothey A. Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Approach to later lines of systemic therapy. UpToDate, 2020.
 7. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D, CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303. Epub 2012 Nov 22.
 8. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW, CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(6):619.
 9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal). Technology appraisal [TA334]. Published date: 25 February 2015.
 10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Stivarga Resubmission for mCRC. Disponível em <https://www.cadth.ca/stivarga-resubmission-mcrc-details>

NATS/NAT-Jus Responsável:

NAT-jus/JFRS

Instituição Responsável:

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?

Não

Outras Informações:

A parte autora apresenta laudos médicos informando ser portadora de adenocarcinoma de cólon diagnosticado em 2017, já em estágio IV (com metástases hepáticas). Em fevereiro de 2018 foi submetida à tratamento cirúrgico (retossigmoidectomia). Realizou então tratamento quimioterápico de primeira linha de março a setembro de 2018 com protocolo FOLFOX (ácido folínico, fluorouracil, e oxaliplatina) apresentando progressão da doença. Foi avaliada por cirurgião que considerou as metástases hepáticas irrecorríveis, sendo então submetida a segunda linha de tratamento com protocolo FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracil, e irinotecano). Neste momento foi feita pesquisa de mutação KRAS, negativa, e paciente obteve acesso judicial a cetuximabe em março de 2019 e passou a receber protocolo FOLFIRI associado a cetuximabe. Em setembro de 2019 foi submetida a cirurgia para ressecção de metástases hepáticas. Em dezembro de 2019 fez PET-CT para estadiamento da doença com demonstração de metástases pulmonares, hepáticas e peritoneais, sendo suspenso o tratamento com cetuximabe por progressão da doença. Passou então a ser tratada com protocolo FOLFIRI associado a bevacizumabe, também obtido por acesso judicial, de maio a outubro de 2020. Em setembro e outubro de 2020 apresentou nova progressão da doença, agora em pulmão, fígado, peritônio e ovários. Diante deste cenário, é pleiteado o tratamento com regorfenibe.

O câncer colorretal está entre os tumores malignos mais comuns. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, ocorrerá cerca de 40 mil novos casos (1). Em 2017, 18.867 pacientes faleceram de câncer colorretal (CCR), sendo 9.207 homens e 9.660 mulheres. O fígado, como ocorrido no caso em tela, está entre os locais mais frequentemente afetados por metástases desse tumor (2,3). Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (4). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (3). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (2).

Segundo as Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR do Ministério da Saúde para pacientes com CCR metastático está indicada a quimioterapia paliativa (5). Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe.