

Nota Técnica 90973

Data de conclusão: 19/08/2022 13:20:53

Paciente

Idade: 68 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Santa Cruz do Sul/RS

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Federal

Vara/Serventia: 1ª Vara Federal de Santa Cruz do Sul

Tecnologia 90973

CID: C49 - Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e de outros tecidos moles

Diagnóstico: Neoplasia maligna do tecido conjuntivo e de outros tecidos moles

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

Descrição da Tecnologia

Tipo da Tecnologia: Medicamento

Registro na ANVISA? Sim

Situação do registro: Válido

Nome comercial: -

Princípio Ativo: REGORAFENIBE

Via de administração: VO

Posologia: Regorafenibe 40 mg, tomar 4 comprimidos ao dia após refeição leve com pouca gordura por 3 semanas a cada 4 semanas, por tempo indeterminado

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: (Indeterminado)

Indicação em conformidade com a aprovada no registro? Sim

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

O medicamento está inserido no SUS? Não sabe

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: REGORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: não há

Existe Genérico? Não

Existe Similar? Não

Custo da Tecnologia

Tecnologia: REGORAFENIBE

Laboratório: -

Marca Comercial: -

Apresentação: -

Preço de Fábrica: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: 14.071,14

Preço Máximo ao Consumidor: -

Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal

Tecnologia: REGORAFENIBE

Dose Diária Recomendada: -

Preço Máximo de Venda ao Governo: -

Preço Máximo ao Consumidor: -

Fonte do custo da tecnologia: -

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 incluindo KI, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFR) e receptor do fator de crescimento derivado do endotélio vascular (VEGFR) e, com isso, apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico. Por meio desse mecanismo de ação, inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (3).

O regorafenibe foi avaliado em um ensaio clínico randomizado duplo-cego de fase 3 com 199 pacientes com GISTs de 57 hospitais em 17 países e que haviam apresentado progressão de doença ao tratamento com imatinibe e com sunitinibe (4). Os pacientes foram randomizados em uma razão de 2:1 para tratamento com regorafenibe 160 mg por dia por três semanas a cada 4 semanas ou placebo. A mediana de sobrevida livre de progressão foi de 4,8 meses para o grupo que utilizou regorafenibe contra 0,9 meses para o grupo randomizado para placebo com uma razão de risco de 0,27 (Intervalo de confiança de 95% 0,19 a 0,39; $p < 0,0001$). Esse aumento de sobrevida livre de progressão foi independente da idade, sexo, região demográfica, linhas anteriores de tratamento, assim como status performance do paciente. Este estudo apresentou alta taxa de cruzamento entre os braços com 84,8% dos pacientes do grupo placebo recebendo tratamento com regorafenibe, motivo este utilizado para justificar que não houve diferença significativa de sobrevida global (SG) entre os grupos (razão de risco de 0,77, com intervalo de confiança de 95% de 0,42 a 1,41; $p = 0,199$). Eventos adversos relacionados ao medicamento foram relatados em 130 (98%) pacientes que receberam regorafenibe e em 45 (68%) pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos de grau 3 ou maiores relacionados ao uso de regorafenibe foram hipertensão (23% dos pacientes), reação cutânea mão-pé (20% dos pacientes) e diarreia (5% dos pacientes).

Uma segunda publicação atualizou os dados de SG deste estudo após a ocorrência de 139 eventos, não tendo encontrado diferença significativa com mediana de sobrevida de 529 dias para ambos os grupos (razão de risco de 0,849, com intervalo de confiança de 95% de 0,597 a 1,206) (5). Dois tipos de análises diferentes foram realizadas para tentar corrigir o efeito do cruzamento entre grupos neste estudo: tempo de falha estrutural preservando o posto (RPSFT) e estimativa dos parâmetros interativos (IPE). Com o uso da primeira análise a razão de risco ajustada foi de 0,338, o que representa uma redução de 66% no risco de morte no grupo tratado com regorafenibe em relação ao placebo. Já a razão de risco ajustada pelo método IPE foi de 0,508, representando uma redução de 49% no risco de morte no grupo tratado com regorafenibe em relação ao grupo randomizado placebo.

O regorafenibe é produzido pela empresa Bayer sob o nome comercial Stivarga® na forma farmacêutica de comprimidos revestidos. Em consulta à tabela da CMED no site da ANVISA em junho de 2022 e com os dados de prescrição juntados ao processo, foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não há parecer da CONITEC para o uso de regorafenibe para tumores estromais de origem gastrointestinal, assim como não há estudo de custo-efetividade nacional avaliando esta tecnologia para essa doença.

O Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence) recomendou a incorporação da regorafenibe para pacientes com diagnóstico de GIST irressecável ou metastático com resistência ou intolerância a sunitinibe e imatinibe (6). Em parecer que avaliou o estudo já citado anteriormente (4, 5) e suas posteriores análises de sobrevida global, que corrigiram o efeito da alta taxa de cruzamento entre grupos, o valor incremental de custo efetividade (ICER) foi definido como um valor entre £40,000 e

£48,000 para cada ano de vida ajustado pela qualidade (QALY). O acesso a essa medicação pelo sistema de saúde britânico foi realizado através de um desconto confidencial.

Avaliação realizada pelo Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH) encontrou um ICER para o uso de regorafenibe para tratamento de GIST em pacientes refratários a imatinibe e sunitinibe em comparação com suporte clínico exclusivo de \$171.436 por QALY (\$143.317 e \$205.299). Esses valores são resultado de modificações no modelo econômico submetido pela indústria farmacêutica realizadas pelo grupo responsável pela avaliação. O painel considerou que o modelo econômico submetido inicialmente continha dados superestimados de sobrevida global. Essa agência concluiu que reduções de preço do medicamento seriam necessárias para que o regorafenibe fosse considerado custo-efetivo em relação ao tratamento com suporte clínico exclusivo. O painel ofereceu parecer favorável após acordo confidencial que oferecia desconto para a aquisição da medicação.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: aumento de sobrevida livre de progressão e questionável aumento de sobrevida global.

Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante: Não avaliada

Conclusão

Tecnologia: REGORAFENIBE

Conclusão Justificada: Não favorável

Conclusão: Existe evidência de boa qualidade metodológica demonstrando que o uso de regorafenibe para tratamento tumores estromais gastrointestinais com doença resistente ao tratamento com imatinibe e sorafenibe aumenta a sobrevida livre de progressão e pode estar associado ao aumento de sobrevida global. Entretanto, o medicamento apresenta um custo excessivo e seu impacto orçamentário, mesmo em uma decisão isolada, é elevado.

Além disso, agências de países de alta renda, como o Canadá e o Reino Unido, recomendam a incorporação dessa tecnologia apenas mediante acordo de redução de preço. 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. Morgan J, Raut CP. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal stromal tumors UpToDate; 2021 [May 24, 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stromal-tumors>
2. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. PORTARIA No 494, DE 18 DE JUNHO DE 2014. Disponível em http://conitec.gov.br/images/Protocolos/DDT/Tumor_EstromaGastrointestinal.pdf

3. Clark JW, Grothey A. Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Approach to later lines of systemic therapy. UpToDate, 2020.
4. [Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib \(GRID\): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet. janeiro de 2013;381\(9863\):295–302.](#)
5. [Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Joensuu H, Schaefer K, et al. Final overall survival \(OS\) analysis with modeling of crossover impact in the phase III GRID trial of regorafenib vs placebo in advanced gastrointestinal stromal tumors \(GIST\). J Clin Oncol. 1o de fevereiro de 2016;34\(4 suppl\):156–156.](#)
6. [Overview | Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours | Guidance | NICE \[Internet\]. \[citado 14 de junho de 2021\]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta488>](#)
7. [Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health \(CADTH\). Regorafenib \(Stivarga\) for Gastrointestinal Stromal Tumours \[Internet\]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/stivarga-gastrointestinal-stromal-tumours-details>](#)

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: Segundo laudo médico (Evento 1 - INIC1, página 25) o paciente é portador de tumor estromal do trato gastrointestinal (GIST - CID C49) com progressão de doença após tratamento com imatinibe e sunitinibe. Pleiteia, nesta situação, tratamento com regorafenibe.

Os tumores estromais gastrointestinais (GISTs) são neoplasias mesenquimais raras do trato gastrointestinal com uma sobrevida de 5 anos de cerca de 50% (1). A cirurgia continua sendo o tratamento de escolha na doença ressecável, com a quimioterapia convencional amplamente ineficaz (1,2). Mais de 90% do GIST possuem mutações no oncogene c-KIT, produzindo uma tirosina quinase hiperativa, que pode estar conduzindo o processo maligno. O imatinibe inibe a terapia aberrante da tirosina quinase e mostrou benefício clínico significativo da doença metastática. No entanto, resistência ou intolerância a esse medicamento pode ocorrer, com necessidade de terapia adicional (1).