

Nota Técnica 92922

Data de conclusão: 30/08/2022 17:33:41

Paciente

Idade: 61 anos

Sexo: Masculino

Cidade: Bagé/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 Bagé

Tecnologia 92922

CID: C18 - Neoplasia maligna do cólon

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon

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 40mg, tomando 04 comprimidos juntos ao dia (dose diária de 160mg), durante 3 semanas seguidas, com intervalo de uma semana sem terapia.

Uso contínuo? -

Duração do tratamento: dia(s)

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

Oncológico? Sim

Outras Tecnologias Disponíveis

Tecnologia: REGORAFENIBE

Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar: tratamento com outros fármacos quimioterápicos e os tratamentos não farmacológicos (entre eles, o tratamento de suporte).

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: -

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. Por meio desse mecanismo de ação, inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (6).

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, embora muito pequena, também estatisticamente significativo (HR 0,49; mediana 1,9 vs. 1,7 meses). A taxa de controle da doença 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 taxa de controle da doença 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%).

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 julho de 2022 e à prescrição anexada ao processo (Evento 7 - OUT2, página 1) foi elaborada a tabela acima estimando o custo anual do tratamento.

Não encontramos estudos de custo-efetividade para a realidade brasileira referente ao uso de regorafenibe na condição em questão. A avaliação do Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (do inglês, National Institute for Health and Care Excellence ou NICE), do governo britânico, foi encerrada porque nenhuma submissão de evidência foi recebida da Bayer para a tecnologia. Portanto, o NICE não é capaz de fazer uma recomendação sobre o uso no sistema nacional de saúde de regorafenibe para câncer colorretal metastático (9).

A Agência Canadense de Drogas e Tecnologias em Saúde (do inglês, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health ou CADTH) não recomenda o regorafenibe para tratamento

de câncer colorretal metastático. O Comitê fez esta recomendação em função dos modestos ganhos de sobrevida global e de sobrevida livre de doença com o tratamento e dos efeitos adversos frequentes do tratamento (10). Além disso, o tratamento não foi considerado custo-efetivo na avaliação do CADTH.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: melhora marginal 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.

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

Conclusão

Tecnologia: REGORAFENIBE

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 marginal 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. [\[citado 02 de novembro de 2020\]](https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-intestino/profissional-de-saude). 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://bvsms.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>

NatJus Responsável: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS-UFRGS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico (Evento 7 - OUT2, página 2) descrevendo ser portadora de neoplasia maligna de reto (CID 10: C18) com diagnóstico em agosto de 2016, sendo tratada inicialmente com retossigmoidectomia seguido de adjuvância com FLOX e capecitabina com radioterapia. Apresentou recidiva de doença em linfonodos em junho de 2021 sendo tratada com FOLFIRI, porém apresentou nova progressão de doença. Nessa situação pleiteia tratamento com regorafenibe como segunda linha paliativa. O câncer colorretal está entre os tumores malignos mais comuns. De acordo com o Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2020, estima-se que tenham ocorrido 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 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 doença metastática 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.