

Nota Técnica 177110

Data de conclusão: 08/11/2023 16:33:53

Paciente

Idade: 63 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Porto Velho/RO

Dados do Advogado do Autor

Nome do Advogado: -

Número OAB: -

Autor está representado por: -

Dados do Processo

Esfera/Órgão: Justiça Estadual

Vara/Serventia: 2ª Vara de Fazenda Pública de Porto Velho

Tecnologia 177110

CID: C18.7 - Neoplasia maligna do cólon sigmóide

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon sigmóide

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: oral

Posologia: regorafenibe 40 mg 84 cp/mês. Tomar 160 mg/dia (4 comprimidos) por 21 dias. Após, pausa 7 dias. Repetir o ciclo a cada 28 dias até progressão da doença

Uso contínuo? Sim

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: -

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 e, com isso, apresenta efeito antiproliferativo e anti-angiogênico. Por meio desse mecanismo de ação, inibe as vias de promoção do crescimento tumoral (3).

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 dia durante 21 de cada 28 dias) ou placebo. 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 pequena, também estatisticamente significativa (HR 0,49; mediana 1,9 vs. 1,7 meses). A taxa de controle da doença foi também maior com regorafenibe (41% vs. 15%). 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%), fadiga (10% vs. 5%), hipertensão (7% vs. 1%), diarreia (7% vs. 1%) e erupção cutânea (6% vs. 0%) (4).

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. 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%), embora apenas 6 pacientes (4%) 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%) (5).

Custo:

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
REGORAFENIBE	40 MG COM REV12 CT FR PLAS OPC X 84		R\$ 15.068,15	R\$ 180.817,80

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) em Rondônia (ICMS 18%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, $PMVG = PF \cdot (1 - CAP)$. O CAP, regulamentado pela Resolução nº. 3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado nº 15, de 31 de agosto de 2017 - Versão Consolidada ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado CMED nº 5, de 21 de dezembro de 2020, o CAP é de 21,53%. Alguns medicamentos possuem isenção de ICMS para aquisição por órgãos da Administração Pública Direta Federal, Estadual e Municipal, conforme Convênio ICMS nº 87/02, sendo aplicado o benefício quando

cabível.

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 e com os dados de prescrição juntados ao processo, 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 inglês, recomenda o tratamento com regorafenibe como uma opção em adultos que tenham recebido tratamento anterior (incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidina, terapêutica anti-VEGF e terapêutica anti-EGFR) ou quando estes tratamentos são inadequados. Entretanto, esta recomendação só tem validade se a empresa produtora do medicamento o fornecer conforme acordo comercial (6).

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 do 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 (7). Além disso, o tratamento não foi considerado custo-efetivo na avaliação do CADTH.

Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia: 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

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 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 canadense 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. Estatísticas de câncer \[Internet\]. Instituto Nacional de Câncer - INCA. \[cited 2023 Jan 31\]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/publicacoes/estatisticas/cancer/2023/01/estatisticas-de-cancer-2023>](https://www.gov.br/inca/pt-br/publicacoes/estatisticas/cancer/2023/01/estatisticas-de-cancer-2023)

br/assuntos/cancer/numeros/estatisticas-de-cancer7

2. [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. Available from: \[https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html\]\(https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2014/prt0958_26_09_2014.html\)](#)

3. [Systemic therapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Selecting the initial therapeutic approach - UpToDate \[Internet\]. \[cited 2023 Mar 4\]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/systemic-therapy-for-nonoperable-metastatic-colorectal-cancer-selecting-the-initial-therapeutic-approach>](#)

4. [Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer \(CORRECT\): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2013 Jan 26;381\(9863\):303–12.](#)

5. [Li J, Qin S, Xu R, Yau TCC, Ma B, Pan H, et al. 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 Jun;16\(6\):619–29.](#)

6. NICE. Regorafenib for previously treated metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance [TA866]. Published: 08 February 2023. Disponível em <https://www.nice.org.uk/guidance/ta866/chapter/1-Recommendations>

7. [Stivarga Resubmission for mCRC - Details | CADTH \[Internet\]. Available from: <https://www.cadth.ca/stivarga-resubmission-mcrc-details>](#)

NatJus Responsável: RO - Rondônia

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: A parte autora apresenta laudo médico informando diagnóstico de adenocarcinoma colorretal desde 2014. Foi inicialmente tratada com colectomia e evidenciado estadio pT3pN1. Posteriormente, recebeu quimioterapia, com esquema XELOX. Em 2015, apresentou progressão da doença para fígado sendo tratada com novo esquema de quimioterapia (FLOX), porém apresentou toxicidade limitante. Recebeu, então, tratamento com o esquema 5FU/LV de março a outubro de 2016. Em 2021, apresentou nova progressão da doença - desta vez em sítio pulmonar, sendo submetida a tratamento cirúrgico em duas ocasiões. Em abril de 2022, apresentou nova progressão da doença (pulmonar e hepática) sendo tratada com esquema de quimioterapia FOLFIRI. Apesar do tratamento, apresentou progressão da doença e realizou tratamento com o esquema FOLFOX. Ainda assim, ao final do tratamento (em maio de 2023) apresentou novamente doença progressiva. Em investigação molecular do tumor não foi identificada mutação no gene BRAF, ausência de instabilidade de microsátélites, porém foi identificada mutação no gene KRAS. Neste contexto, é pleiteado tratamento paliativo com o medicamento regorafenibe.

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro câncer mais diagnosticado em homens no mundo e o segundo em mulheres (1). O diagnóstico é geralmente realizado por meio da colonoscopia e a avaliação de extensão da doença (também denominado estadiamento) é realizado com base em dados da ressecção cirúrgica em associação com exames de imagem. Por vezes temos lesões localizadas apenas no cólon, que são passíveis de tratamento com intenção curativa por ressecção cirúrgica. A cirurgia geralmente é acompanhada de ressecção de linfonodos localizados nas proximidades do intestino. Na presença de linfonodos comprometidos por células malignas a doença já está associada a pior prognóstico, porém este ainda é melhor em

comparação com a doença metastática, a qual traduz a presença de lesões em outros órgãos como pulmão e fígado (2).

Como dito acima, o tratamento para a doença localizada pode consistir apenas de cirurgia, porém na presença de comprometimento linfonodal está indicado o tratamento com quimioterapia adjuvante. Para a doença localizada no reto pode se fazer uso dessa terapia em regime neoadjuvante, ou seja, antes da realização da cirurgia. Essa alternativa é colocada em prática com a intenção de diminuir as sequelas da cirurgia no reto e evitar a confecção de colostomia (2).

Aproximadamente 50% dos pacientes com câncer colorretal desenvolvem metástases hepáticas durante o curso da doença (3). No Reino Unido, 30% dos pacientes são diagnosticados com CCR já metastático e 20% dos demais pacientes irão progredir para CCR metastático (4). A sobrevida em casos de doença metastática é inferior a 7% em cinco anos (5). O fígado está entre os locais mais frequentemente afetados por metástases desse tumor (4,5).

Segundo Diretrizes Diagnósticas Terapêuticas do CCR, para os casos metastáticos, está indicada a quimioterapia paliativa (6). Para tal, sugerem-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe. Mais precisamente, para a quimioterapia de primeira linha recomenda-se esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano, adaptado conforme características do paciente e protocolos terapêuticos institucionais.