

**Data 30/09/2016**

**Nota Técnica 46/2016**

**Solicitante:** Aline Gabriela S. Santos Assistente Judiciário

Des. Estevão Lucchesi.

**Nº Processo:** 1.0000.16.072569-3/001

**Autor:** S.M.F.

**Réu:** FUNDAFFEMG – FUNDAÇÃO AFFEMG DE ASSISTÊNCIA E SAÚDE

**Tema:** Regorafenibe (Stivarga®) em Neoplasia maligna do cólon, não especificado.

**Estadiamento IV.**

Medicamento	X
Material	
Procedimento	
Cobertura	

**Sumário**

SOLICITAÇÃO ..... 2

CONTEXTO ..... 4

PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA ..... 4

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA ..... 5

RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA ..... 5

CONSIDERAÇÕES ..... 6

RECOMENDAÇÃO ..... 7

## SOLICITAÇÃO

Boa tarde!

Sirvo do presente para requerer Nota Técnica sobre a indicação do medicamento REGORAFENIBE (STIVARGA®), para tratamento de paciente do sexo Feminino, portadora da patologia CID C 18.9, estadiamento IV, que recebeu duas linhas de tratamento de quimioterapia.

Trata-se de ação ordinária de obrigação de fazer (0145.16.501472-5) no qual a autora S.M.F. requer que FUNDAFFEMG – FUNDAÇÃO AFFEMG DE ASSISTÊNCIA E SAÚDE forneça o medicamento Regorafenibe (Stivarga®) para tratamento de sua doença, conforme prescrito pelo seu médico no relatório em anexo.

Como se trata de pedido para concessão de liminar, bem como a interposição do recurso de Agravo de Instrumento (1.0000.16.072569-3/001) solicito, se possível, urgência no envio da Nota Técnica requerida.

OBS. RELATÓRIO MÉDICO EM ANEXO.

Permaneço a disposição para eventuais esclarecimentos.

Aline Gabriela S. Santos

Assistente Judiciário

- Des. Estevão Lucchesi.


## Relatório médico:



### RELATÓRIO MÉDICO

A paciente [REDACTED], portadora da patologia CID C 18.9, estadiamento IV, recebeu 2 linhas de tratamento de quimioterapia. Única droga de 3ª linha com estudo fase III é Regorafenib (Stivarga). Solicito liberação. **Uso: 04 comprimidos ao dia por 21 dias. Os ciclos são de 28 dias, 21 dias em uso de medicação e 7 dias sem medicação. Se exame de sangue OK reinicia a medicação.**  
Solicito liberação. Medicamento sem similar no mercado nacional.

Juiz de Fora, 05 de julho de 2016.

  
Dra. Christiane M M Alves  
CRM/MG: 26.945

*Dra. Christiane Márcia Meurer Alves*  
CRM 26945 - MG  
Oncologia Clínica

---

Av. Presidente Itamar Franco, 3070- São Mateus – Juiz de Fora – MG Cep. 36025290  
Tel.: (32) 3313-4767 / Email: centerq@terra.com.br

Av. Pres. Itamar Franco, 3070 - Loja 06 - São Mateus - Juiz de Fora - MG - 32 3313-4767

## CONTEXTO

### Sobre a doença

O câncer colorretal abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. É tratável e, na maioria dos casos, curável, ao ser detectado precocemente, quando ainda não se espalhou para outros órgãos. Grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso. Uma maneira de prevenir o aparecimento dos tumores seria a detecção e a remoção dos pólipos antes de eles se tornarem malignos. Estimativa de novos casos: 32.600, sendo 15.070 homens e 17.530 mulheres (2014 - INCA)

Número de mortes: 14.016; sendo 6.818 homens e 7.198 mulheres (2011 - SIM)

O câncer colorretal (CRC) é uma das principais causas de morte nos Estados Unidos e outros países desenvolvidos. Raramente é diagnosticado antes dos 40 anos de idade, exceto se existe história familiar de síndromes associadas ao CRC. A incidência aumenta com a idade. Aproximadamente 70% dos casos se desenvolvem acima de 65 anos; 40% se manifestam com a idade de 75 anos ou mais. Apesar de poucos pacientes portadores de câncer colorretal metastático (mCRC), sejam potencialmente ressecáveis para cura (particularmente aqueles com metástase hepática isolada), o tratamento para maioria dela é paliativo e geralmente consiste em quimioterapia sistêmica.

Preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): RS17.752,75 mensais.

## PERGUNTA CLÍNICA ESTRUTURADA

**População:** paciente câncer de cólon avançado com estadiamento IV, com duas linhas prévias de tratamento quimioterápico

**Intervenção:** regorafenibe

**Comparação:** cuidados paliativos, melhor cuidado suportivo

**Desfecho:** sobrevida, qualidade de vida, efeitos colaterais

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA A SER AVALIADA

O regorafenibe é um agente oral de desativação tumoral que potencialmente bloqueia as múltiplas proteínas quinases, incluindo as quinases que estão envolvidas na angiogênese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogênese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF) e no microambiente tumoral (PDGFR, FGFR).

## RESULTADOS DA REVISÃO DE LITERATURA

Pacientes portadores de câncer colorretal metastático, que foram exaustivamente tratados em suas opções terapêuticas, tem expectativa de vida de apenas poucos meses. O tratamento é então baseado em cuidados paliativos, sem drogas citotóxicas.<sup>1</sup>

Segundo a revista *PRESCRIRE*<sup>1</sup>, a avaliação clínica do regorafenibe (Stivarga®) foi baseada em único ensaio-clínico, duplo cego, randomizado, controlado por placebo<sup>2</sup>. Setecentos e sessenta pacientes portadores de câncer colorretal metastático, resistentes à sua última opção terapêutica, foram alocados aleatoriamente no grupo regorafenibe ou grupo placebo. Este estudo foi financiado pelo fabricante (*Bayer Health Care Pharmaceuticals*).

Após a randomização (distribuir aleatoriamente, ou seja, pela sorte) além do tratamento sintomático, os pacientes receberam regorafenibe ou placebo. Nenhuma outra terapia anti-câncer foi permitida durante a fase regorafenibe/placebo.

O ensaio clínico foi encerrado prematuramente, quando uma análise interina (após a morte de 432 pacientes) mostrou que a sobrevida global mediana (resultado principal avaliado pelo estudo) foi de 6,4 meses no grupo regorafenibe contra 5 meses no grupo placebo.

Regorafenibe apresentou 93% de efeitos adversos, incluindo dano hepático, cardiovascular, cutâneo, gastrointestinal, da tireóide, desordens neurológicas e hematológicas, bem como infecções e sangramento. Esses efeitos adversos foram graves em cerca de 40% dos pacientes no grupo de pacientes tratados com regorafenibe,

inclusive com eventos fatais relacionados ao uso do medicamento, nomeadamente danos ao fígado e hemorragia.<sup>1</sup>

A revista *PRESCRIRE* conclui que são necessários outros estudos mais bem desenhados para ajudar a determinar se o regorafenibe representa ganho sobre o melhor cuidado paliativo/suportivo.

Em 2015 foi publicado outro ensaio clínico<sup>3</sup>, patrocinado pela *Bayer HealthCare Pharmaceuticals* (conflito de interesse), que comparou regorafenibe *versus* placebo no tratamento de câncer de cólon avançado já submetidos a diversas linhas de quimioterápicos, em população asiática. Este estudo concluiu que o grupo tratado com regorafenibe apresentou sobrevida média maior de 2,5 meses, o que caracteriza um ganho clínico marginal. Além do mais, este estudo, apresentou importantes limitações em sua metodologia, que comprometeram a credibilidade de seus resultados.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)<sup>i</sup> não recomenda o uso do regorafenibe para o tratamento do câncer colorretal metastático, porque não houve submissão de nenhuma evidência que tenha sido enviada pela Bayer para a tecnologia. O ensaio clínico por ela patrocinado<sup>2</sup>, não demonstrou benefício clínico do regorafenibe. Pelo contrário, houve uma deterioração da qualidade de vida devido ao elevado grau de toxicidade (93%) relacionado com o uso da droga.

## CONSIDERAÇÕES

O regorafenibe foi aprovado nos EUA pelo the *American Food and Drug Administration* (FDA) e na Europa pela *European Medicines Agency* (EMA), em 2013, baseado em um único ensaio clínico fase III placebo controlado, patrocinado pelo fabricante.<sup>2</sup> O ensaio clínico foi encerrado prematuramente, quando uma análise interina<sup>ii</sup> (após a morte de 432 pacientes) mostrou que a sobrevida global mediana (desfecho primário) foi de 6,4 meses no grupo regorafenibe, contra 5 meses no grupo placebo.

---

<sup>i</sup> <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA334>. Acesso em 30/09/2016

<sup>ii</sup> Análise interina publica-se a comparação dos grupos de intervenções antes de o estudo estar formalmente completado, o que compromete a credibilidade do estudo ao fazer um viés na interpretação dos resultados.

A partir desse resultado, o estudo foi interrompido antes de sua conclusão final, baseado no fato de que, o grupo de pacientes que tomava o regorafenibe estava se beneficiando mais do que o grupo que tomava placebo, e seria anti-ético continuar o estudo.

A partir daí foi publicada a análise interina, mostrando os resultados “favoráveis” do regorafenibe. Entretanto, este resultado “favorável”, mostrava ganho marginal de sobrevida (1,4 meses a mais) no grupo de pacientes que tomava o regorafenibe. Alguns argumentam questões éticas em manter o grupo placebo de uma terapia que foi demonstrada como benéfica antes do término do estudo. **O problema é que a análise interina não demonstra nada com certeza. Antiético é obter uma conclusão incorreta, que será aplicada a pacientes futuros.**

Além do mais, foram constatados efeitos colaterais graves em cerca de 40% dos pacientes tratados com regorafenibe. Alguns pacientes morreram destes efeitos adversos, nomeadamente danos ao fígado e hemorragia.

A evolução da doença (disseminada – estágio IV), como proposta de 3ª linha de tratamento com regorafenibe, aponta para paciente fora de possibilidade terapêutica. Nestes casos, o tratamento deve ser baseado em cuidados paliativos, sem drogas citotóxicas.

## RECOMENDAÇÃO

Em concordância com o *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*<sup>iii</sup> do Reino Unido o NATS não recomenda o uso do regorafenibe para tratamento de câncer cólon avançado, pela falta de evidência de efeitos benéficos nesta fase da doença.

Em concordância com a revista *Prescrire Internacional*<sup>1</sup>, sem conflito de interesse, o NATS recomenda o melhor cuidado suportivo.

---

<sup>iii</sup> <https://www.nice.org.uk/Guidance/TA334>.

Acesso em 30/09/2016

## Referências

1. PRESCRIRE. Regorafenib. *PRESCRIRE Int JANUARY 2014/VOLUME 23 N° 145*. 2014;23(145).
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-312. doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
3. Li J, Qin S, Xu R, 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;16(6):619-629. doi:10.1016/S1470-2045(15)70156-7.