

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.¹

Segundo a revista *PRESCRIRE*¹, a avaliação clínica do regorafenibe (Stivarga®) foi baseada em único ensaio-clínico, duplo cego, randomizado, controlado por placebo². 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.¹

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 clínico³, 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)ⁱ 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 patrocinado², 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.² O ensaio clínico foi encerrado prematuramente, quando uma análise interinaⁱⁱ (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.

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

ⁱⁱ 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)ⁱⁱⁱ 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*¹, sem conflito de interesse, o NATS recomenda o melhor cuidado suportivo.

ⁱⁱⁱ <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.