Nota Técnica 275171

Data de conclusão: 23/10/2024 09:27:25

Paciente

Idade: 51 anos

Sexo: Feminino

Cidade: Santa Rosa/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 Santo Ângelo

Tecnologia 275171

CID: C18.9 - Neoplasia maligna do cólon, não especificado

Diagnóstico: Neoplasia maligna do cólon, não especificada.

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 - 84 cps/mês. Tomar 04 cps ao dia, 21 dias. Reiniciar após 7 dias de pausa, contínuo.

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: As alternativas disponíveis no SUS são o 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).

Item	Descrição	Quantidade	Valor unitário	Valor Anual
REGORAFENIBE	40 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 84	12	R$ 14.859,13	R$ 178.309,56

* Valor unitário considerado a partir de consulta de preço da tabela CMED. Preço máximo de venda ao governo (PMVG) no Rio Grande do Sul (ICMS 17%). O PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF, PMVG = PF*(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 em janeiro de 2024 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 fabricante fornecê-lo 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.
Além deste benefício modesto, é razoável estimar que o esquema terapêutico pleiteado apresente um perfil de custo-efetividade desfavorável para a realidade brasileira - ou seja, o benefício ganho com a sua incorporação não ultrapassa o benefício perdido pelo deslocamento de outras intervenções em saúde que não mais poderiam ser adquiridas com o mesmo investimento, perfazendo portanto mau uso dos recursos disponíveis ao sistema. Agências de avaliação de tecnologias de outros países não recomendaram a incorporação do tratamento em seus sistemas, ou apenas o fizeram após acordo de redução de preço. O impacto orçamentário da terapia pleiteada, mesmo em decisão isolada, é elevado, com potencial de comprometimento de recursos públicos extraídos da coletividade - recursos públicos que são escassos e que possuem destinações orçamentárias com pouca margem de realocação, e cujo

uso inadequado pode acarretar prejuízos a toda a população assistida pelo SUS.
Compreende-se o desejo do paciente e da equipe assistente de buscar tratamento para uma doença cuja expectativa de vida é muito baixa na situação clínica apresentada. No entanto, frente ao modesto benefício incremental estimado; à estimativa de perfil de custo-efetividade desfavorável; ao alto impacto orçamentário mesmo em decisão isolada; e na ausência de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, entendemos que se impõe o presente parecer desfavorável.

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/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
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: RS - Rio Grande do Sul

Instituição Responsável: TelessaúdeRS

Nota técnica elaborada com apoio de tutoria? Não

Outras Informações: De acordo com relatórios (Evento 1 - LAUDO9; Evento 28 - ATESTMED2), trata-se de paciente com diagnóstico de neoplasia maligna do cólon metastática, refratária à quimioterapia usual, já tendo sido submetida ao protocolo FOLFOX, FOLFIRI e capecitabina. Atualmente em reindução com FOLFOX. Não há descrição do tempo de evolução da doença ou do período de tratamentos com os respectivos protocolos acima citados. Nesse contexto, recebeu prescrição de tratamento paliativo com 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 terape?uticos baseados em fluoropirimidina, associada ou na?o 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 caracteri?sticas do paciente e protocolos terape?uticos institucionais.