

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – regorafenib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5579479	Stivarga	84 comprimidos revestidos por película, doseados a 40 mg	Bayer Pharma A.G.

Data de autorização: 28/12/2018

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto>

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 16.1.8 - Inibidores das tirosinacinas

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Stivarga é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com:

- cancro colorectal (CCR) metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR (ver secção 5.1)
- tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não ressecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib
- carcinoma hepatocelular (CHC) que foram previamente tratados com sorafenib.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - Stivarga é indicado em monoterapia para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular (CHC) que foram previamente tratados com sorafenib.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Stivarga, em monoterapia, para o tratamento de doentes adultos com carcinoma hepatocelular que foram previamente tratados com sorafenib, com estado de performance ECOG 0 ou 1, e com função hepática bem preservada (Child-Pugh A).

Notas: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#). Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Da análise da eficácia e segurança comparativas de regorafenib no “tratamento em monoterapia de doentes adultos com carcinoma hepatocelular que foram previamente tratados com sorafenib”, concluiu-se que existe indicação de que o regorafenib tem valor terapêutico acrescentado major em relação aos melhores cuidados de suporte, traduzindo-se num aumento da sobrevivência global de 2,8 meses. A mediana de sobrevivência global foi de 10,6 meses (95% IC 9,1 a 12,1 meses) no grupo do regorafenib em comparação com 7,8 meses (IC 95%: 6,3 a 8,8 meses) no grupo placebo com HR de

0,627 (IC 95% 0,500 a 0,785), p-value= 0,00002.

O benefício adicional do regorafenib apenas foi demonstrado nas populações com estado de performance ECOG 0 ou 1, e com função hepática bem preservada (Child-Pugh A).

Na avaliação económica, os valores custo-efetividade incrementais associados à introdução do medicamento Stivarga (regorafenib) no arsenal terapêutico, assim como os resultados do impacto orçamental, foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÉUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O regorafenib é um agente oral de desativação tumoral que potencialmente bloqueia as múltiplas proteínas quinases, incluindo as quinases que estão envolvidas na angiogénese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogénese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), metástases (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e imunidade tumoral (CSF1R). O regorafenib inibe, em particular, o KIT mutado, um estimulador oncogénico importante dos tumores do estroma gastrointestinal, bloqueando assim a proliferação das células tumorais. Em estudos pré-clínicos, o regorafenib demonstrou uma atividade antitumoral potente num amplo espectro de modelos tumorais incluindo modelos de tumores colorectais, estroma gastrointestinal e hepatocelular, a qual é provavelmente mediada pelos seus efeitos antiangiogénicos e antiproliferativos. Além disso, o regorafenib reduziu os níveis de macrófagos associados ao tumor e demonstrou ter efeitos antimetástases in vivo. Os metabolitos humanos mais importantes (M-2 e M-5) apresentaram eficácias semelhantes em comparação com o regorafenib em modelos in vitro e in vivo.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparador selecionado	<p>Melhores cuidados de suporte.</p> <p>Os melhores cuidados de suporte no cancro podem incluir a avaliação e tratamento de dimensões físicas, psicológicas, sociais e espirituais do sofrimento.</p>
Valor terapêutico acrescentado	<p>A eficácia e segurança de regorafenib no tratamento de doentes adultos com CHC que progrediram durante o tratamento com sorafenib foi avaliada no estudo RESORCE (NCT01774344)⁴.</p> <p>O estudo RESORCE é um ensaio clínico de fase III, aleatorizado, controlado com placebo, em dupla ocultação e multicêntrico que decorreu em 152 centros clínicos em 21 países. Incluiu doentes com CHC com função hepática bem preservada (Child-Pugh A) que progrediram durante o tratamento com sorafenib, e toleraram o</p>

tratamento com sorafenib (≥ 400 mg/dia por ≥ 20 dias nos 28 dias de tratamento anteriores à interrupção).

Os doentes foram randomizados numa relação de 2:1, através de um sistema de resposta de voz interativa, para receber regorafenib 160 mg (4 comprimidos de 40 mg) por dia, durante 3 semanas seguido de uma semana sem terapêutica, mais melhores cuidados de suporte ou placebo no mesmo esquema de tratamento (3 semanas / 1 semana sem terapêutica) mais melhores cuidados de suporte. No total, foram randomizados 573 doentes no estudo RESORCE: 379 no grupo regorafenib + BSC e 194 no grupo placebo + BSC.

O BSC incluiu quaisquer medicamentos ou tratamentos concomitantes, tais como: antibióticos, analgésicos, radioterapia para controle da dor (limitado às metástases ósseas), corticosteróides, transfusões, psicoterapia, fatores de crescimento, cirurgia paliativa ou qualquer outra terapia sintomática necessária para fornecer melhores cuidados de suporte, exceto outros agentes antitumorais de investigação ou quimioterapia antineoplásica, hormonal ou imunoterapia.

Foram incluídos no estudo doentes com confirmação histológica ou citológica de CHC ou diagnóstico não-invasivo de CHC de acordo com os critérios da American Association for Study of Liver Diseases (AASLD) em indivíduos com diagnóstico confirmado de cirrose, performance status ECOG de 0 ou 1, com função adequada hepática (Child-Pugh Classe A), renal e da medula óssea, com esperança de vida de pelo menos 3 meses.

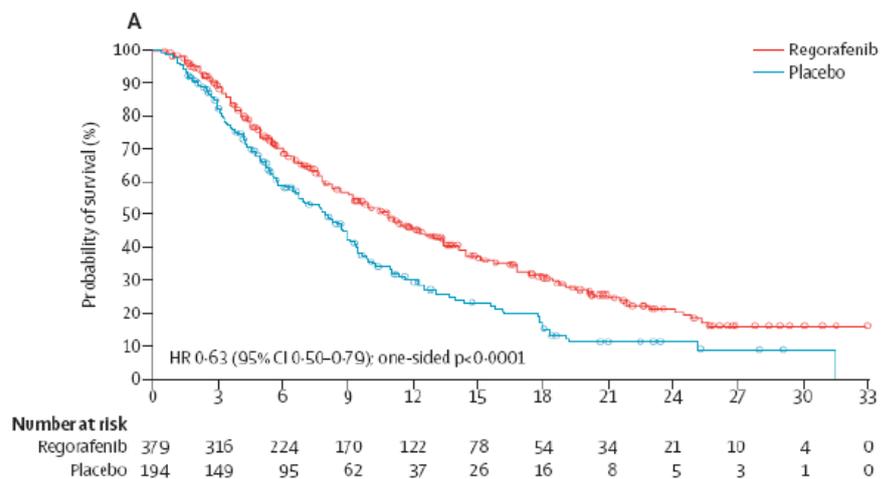
O outcome primário foi a sobrevivência global, avaliada como o tempo desde a randomização até à morte de qualquer causa, analisada na população intention to treat (ITT). Os outcomes secundários foram a sobrevivência livre de progressão (definida como o tempo desde a randomização até à progressão radiológica ou clínica da doença ou à morte), avaliada na população ITT, tempo até à progressão (definido como o tempo desde a randomização até à progressão clínica ou radiológica), avaliada na população ITT, taxa de resposta objetiva (definida como a proporção de doentes com resposta completa ou parcial), e taxa de controlo da doença (definida como a proporção de doentes com resposta completa ou parcial, ou com doença estável mantida durante pelo menos 6 semanas) avaliada pelos investigadores utilizando o Response Evaluation Criteria in Solid Tumors modificado (mRECIST) e RECIST versão 1.1.

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi um outcome terciário avaliado pelos questionários *Functional Assessment of Cancer Therapy* (FACT)-Geral (FACT-G), FACT-Hepatobiliar (FACT-Hep), EQ-5D, e EQ-VAS.

Sobrevivência Global

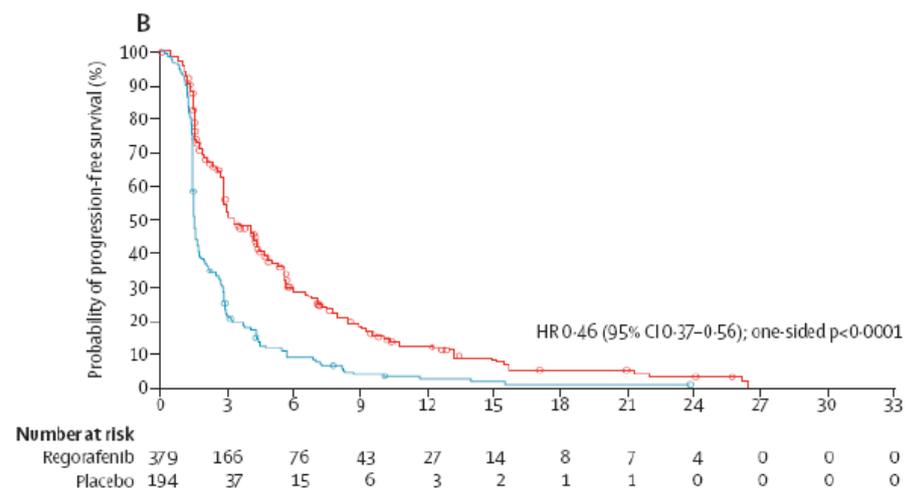
Quase metade dos doentes no grupo regorafenib (184/374 [49%]) recebeu a dose completa do protocolo (160 mg/dia), sem reduções. À data do *cutoff* (29 de Fevereiro de 2016) e uma mediana de *follow up* de 7,0 meses (IQR 3,7-12,6), 373/573 doentes (65%) tinham morrido. Por grupo de tratamento, morreram

233/379 doentes (61%) no grupo regorafenib, e 140/194 doentes (72%) no grupo controlo. A sobrevivência global mediana foi de 10,6 meses (IC95% 9,1 a 12,1) no grupo regorafenob, e de 7,8 meses (IC95% 6,3 a 8,8) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,63; IC95% 0,50 a 0,79; $p < 0,0001$).



Sobrevivência livre de progressão

5.20. A sobrevivência livre de progressão pelo mRECIST foi de 3,1 meses (IC95% 2,8 a 4,2) no grupo do regorafenib, e de 1,5 meses (IC95% 1,4 a 1,6) no grupo controlo (*hazard ratio* 0,46; IC95% 0,37 a 0,56); $p < 0,0001$).



Taxa de resposta objetiva

O regorafenib esteve associado uma taxa de resposta objetiva mais elevada. A taxa de resposta objetiva foi de 11% (40/379) no grupo regorafenib, e 4% (8/194) no grupo controlo ($p = 0,0047$).

Qualidade de Vida

O regorafenib esteve associado a pior qualidade de vida. O grupo do regorafenib apresentou valores de FACT-G, FACT-Hep, e *Trial Outcome Index* inferiores ao grupo controlo. Contudo, a qualidade muito baixa da evidência desaconselha qualquer interpretação destes resultados.

Segurança

Todos os doentes que receberam regorafenib (374/374) e 179/193 doentes (93%) do grupo controlo tiveram eventos adversos. Do total de doentes, 248/374 (67%) no grupo regorafenib, e 75/193 (39%) no grupo controlo tiveram eventos adversos de grau 3 ou 4.

Eventos adversos graves ocorreram em 166/379 doentes (44%) no grupo regorafenib, e em 90/194 doentes (47%) no grupo controlo.

Ocorreram 88 mortes (eventos adversos de grau 5), 50/379 doentes (13%) no grupo regorafenib, 38/194 (20%) no grupo controlo. Destas, 7/379 (2%) no grupo regorafenib, e 2/194 (1%) no grupo controlo foram consideradas como relacionadas com a medicação de estudo.

Interromperam o estudo por eventos adversos 93/374 doentes (25%) no grupo do regorafenib, e 37/193 doentes (19%) no grupo controlo.

Os eventos adversos mais frequentes são apresentados na Tabela 10. A reação *hand-foot* ocorreu em 53% no grupo do regorafenib e em 8% no grupo controlo.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Regorafenib vs melhores cuidados de suporte As medidas de consequências principais foram os anos de vida ganhos ajustados pela qualidade.
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade e custo-utilidade
Vantagem económica	De acordo com as conclusões farmacoterapêutica e farmacoeconómica, e atendendo aos resultados de custo efetividade incremental e do impacto orçamental, que foram considerados aceitáveis, depois de negociadas condições para utilização pelos hospitais e entidades do SNS, tendo em atenção as características específicas dos medicamentos e da doença em causa, admite-se a utilização do medicamento em meio hospitalar.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. HAS; INFARMED et al. regorafenib indicated as monotherapy for the treatment of adult patients with hepatocellular carcinoma who have been previously treated with sorafenib. Rapid assessment on other health technologies using the HTA Core Model for Rapid Relative Effectiveness Assessment. EUnetHTA Project ID: PTJA02 2017, disponível em <http://eunetha.eu/outputs/regorafenib-stivarga-indicated-monotherapy-treatment-adult-patients-hepatocellular-carcinoma>
2. Documento de valor terapêutico do medicamento Stivarga, Bayer, setembro de 2017 [não publicado]
3. RCM do medicamento Stivarga (consultado em outubro de 2017), disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med_001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Lond Engl. 2017; 389: 56–66.