

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO PARA USO HUMANO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Regorafenib

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	PVH	PVH com IVA	Titular de AIM
5579479	Stivarga	84 Comprimido revestido por película, doseados a 40 mg	*	*	Bayer Pharma A.G.

* Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde

Data do relatório: 20/04/2018

Data de autorização de utilização: 08/03/2018

Duração da autorização de utilização – 2 anos

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

Código ATC: L01XE21 - regorafenib

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 - Doentes adultos com tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não ressecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida - Doentes adultos com tumores do estroma gastrointestinal (GIST) não ressecáveis ou metastáticos que progrediram ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinib e sunitinib.

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A avaliação farmacoterapêutica concluiu que existe valor terapêutico acrescentado face ao comparador selecionado, melhores cuidados de suporte.

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 especificadas do medicamento e da doença em causa.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	O regorafenib bloqueia múltiplas proteínas cinases, incluindo as cinases que estão envolvidas na angiogénese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogénese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E) e no microambiente tumoral (PDGFR, FGFR). O regorafenib inibe, em particular, o KIT mutado, um estimulador oncogénico importante dos tumores do estroma gastrointestinal, bloqueando assim a proliferação das células tumorais. Os metabolitos humanos mais importantes (M-2 e M-5) apresentaram eficácias semelhantes em comparação com o regorafenib em modelos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Comparador selecionado	Melhores cuidados de suporte. Na indicação clínica aprovada (e testada no ensaio clínico) não há comparador (exceto os melhores cuidados de suporte).
Valor terapêutico acrescentado	Valor Terapêutico Acrescentado. A eficácia e segurança clínicas do regorafenib foram avaliadas num estudo de fase III controlado com placebo, em dupla ocultação, aleatorizado, multicêntrico, internacional em doentes com tumores do estroma gastrointestinal (GIST), a maioria (nem todos!) anteriormente tratada com 2 inibidores da tirosina quinase (imatinib e sunitinib) (ensaio clínico GRID). Foram incluídos no ensaio doentes com GIST metastático e/ou irresssecável, após falência de tratamento prévio com imatinib (definido como progressão da doença ou intolerância) e com sunitinib (definida como progressão da doença). Pelo menos 50 por cento dos doentes incluídos tinha que ter feito sunitinib e imatinib. Os doentes podiam ter recebido outros tratamentos sistémicos, incluindo terapêutica experimental, mas não podiam ter recebido inibidores de VEGF para além de sunitinib. O endpoint primário foi a sobrevivência sem progressão (PFS) (avaliação central com ocultação) e os endpoints secundários foram o período de tempo até à progressão (TTP) e sobrevivência global (OS), entre outros. No total, 199 doentes com GIST foram aleatorizados na razão de 2:1 para receberem por via oral 160 mg de regorafenib, uma vez por dia, associado aos melhores cuidados de suporte (BSC; N=133), ou um placebo correspondente associado aos BSC (N=66) durante 3 semanas em terapêutica, seguidas de 1

	semana sem terapêutica. A dose média diária de regorafenib recebida foi de 140 mg. Durante a fase em dupla ocultação a duração mediana de tratamento no grupo de regorafenib foi de 22,9 semanas e a duração média de 20,2 semanas; a duração mediana de tratamento no grupo de placebo foi de 7,0 semanas e a duração média de 9,1 semanas. O regorafenib associado aos BSC resultou numa PFS significativamente mais longa em comparação com o placebo associado aos BSC, com uma razão de risco (HR) de 0,268 [IC 95%: 0,185; 0,388] e uma mediana da PFS de 4,8 meses vs. 0,9 meses – diferença de 3,9 meses. O HR da OS foi de 0,772 (IC 95%: 0,423; 1,408; p = 0,199; a mediana da OS não foi atingida em nenhum dos braços) - todavia, 85% dos doentes inicialmente aleatorizados para o braço do placebo receberam tratamento de pós-progressão com regorafenib. Dos eventos adversos (EA) relacionados com o tratamento (durante a fase de dupla ocultação e controlada por placebo/BSC), os que ocorreram com maior frequência foram a reação cutânea mão-pé (56 por cento no grupo de regorafenib + BSC vs. 14 por cento no grupo de placebo + BSC), hipertensão (49 por cento vs. 17 por cento), diarreia (40 por cento vs. 5 por cento), fadiga (39 por cento vs. 27 por cento) e mucosite oral (38 por cento vs. 8 por cento). Estes EA foram na sua maioria de grau 1 ou 2. Os EA de grau 3, ou superior, relacionados com o tratamento com regorafenib e que ocorreram com maior frequência foram hipertensão (23 por cento), reação cutânea mão-pé (20 por cento) e diarreia (5 por cento). Foram reportados EA de grau 5 em 5 por cento dos doentes no grupo de regorafenib + BSC e no grupo de placebo + BSC. O perfil de segurança de regorafenib foi característico da classe dos inibidores multiquinase e manuseável através de modificação de dose ou alívio dos sintomas, não sendo na sua maioria necessário descontinuar o tratamento (a dose mediana diária de regorafenib administrada foi de 146,8 mg/dia, valor próximo da dose máxima recomendada de 160 mg/dia). A percentagem de doentes que descontinuou o ensaio devido a EA foi semelhante entre os dois grupos (6 por cento no grupo do regorafenib + BSC e 8 por cento no grupo do placebo + BSC).
--	--

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	Melhores Cuidados de Suporte
Tipo de análise	Análise de custo-efetividade.
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. Resumo das características do medicamento (RCM) Stivarga
2. Kang Y-K et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. s.l. : Lancet, 2013. 14(12):1175-1182.
3. EPAR do medicamento Stivarga