

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## STIVARGA (REGORAFENIB)

*Tratamento de doentes adultos com cancro colorretal metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis*

Avaliação prévia de acordo com o Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

06/06/2024

Stivarga (Regorafenib)

**DATA DA DECISÃO DE ARQUIVAMENTO (A PEDIDO DO TAIM): 06/06/2024**

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Regorafenib

**Nome do medicamento:** Stivarga

**Apresentação:** 84 Unidades, Comprimido revestido por película, 40 mg, registo n.º 5579479

**Titular da AIM:** Bayer AG

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

**INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:** Não aplicável

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:**

O medicamento Stivarga (Regorafenib) foi sujeito a avaliação prévia para efeitos de financiamento público para o *tratamento de doentes adultos com cancro colorretal 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.*

Face ao comparador trifluridina + tipiracilo, não foi demonstrada a existência de valor terapêutico acrescentado, no entanto foi reconhecido o efeito benéfico do fármaco.

#### **RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:**

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de comparticipação, por solicitação do mesmo.

## 1. EPIDEMIOLOGIA E CARACTERIZAÇÃO DA DOENÇA

O cancro colorretal (CCR) é o terceiro mais comum a nível mundial, com cerca de um milhão de novos casos por ano, constituindo a segunda maior causa de morte por cancro.<sup>1</sup>

O CCR ocorre mais frequentemente em países de médio e alto rendimento. A incidência pode estar relacionada com fatores de risco conhecidos, incluindo a ingestão de álcool, o uso do tabaco, a obesidade, o sedentarismo e padrões dietéticos com baixos teores de frutas e vegetais, e altos teores de carnes vermelhas, comidas processadas e gorduras.<sup>1</sup>

Na Europa, apesar de se cotar como a segunda mais frequente causa de morte por cancro em 2018, a mortalidade tem vindo a diminuir desde 2012.<sup>1</sup>

Nos países com rendimentos médios a altos, esta diminuição da mortalidade reflete provavelmente a existência de programas de rastreio e de deteção precoce e melhores abordagens terapêuticas (aperfeiçoamento dos tratamentos cirúrgicos dos tumores primários e de metástases, tratamentos sistémicos mais eficazes, incorporação de medicamentos biológicos guiada por biomarcadores), permitindo a mais doentes a oportunidade de controlo prolongado da doença ou mesmo a cura.<sup>1</sup>

Aproximadamente 15% a 30% dos doentes apresentam-se com metástases a distância à data do diagnóstico e 20% a 50% dos doentes com doenças inicialmente localizada vêm a desenvolver metástases. As localizações metastáticas mais frequentes são o fígado, seguido do pulmão, do peritoneu e de gânglios linfáticos a distância.<sup>1</sup>

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

Em doentes com patologia metastática irressuscável, o tratamento com quimioterapia, com eventual adição de terapêutica dirigida a alvos moleculares específicos, constitui a abordagem de eleição. Apesar das diferenças verificadas nos estádios mais precoces, a abordagem farmacoterapêutica dos tumores do cólon e do reto torna-se indissociada após metastização, uma vez que se considera que o cancro colorretal metastizado (CCRm) se trata de uma única entidade do ponto de vista biológico.<sup>1</sup>

Em relação à quimioterapia convencional usada nos tumores menos avançados, mantém-se o recurso a combinações de fluoropirimidinas (principalmente o antimetabolito 5-fluorouracilo e o seu análogo oral capecitabina) com oxaliplatina. Este duplete de quimioterapia é parte integrante em diferentes

esquemas terapêuticos, que podem ainda incluir a perfusão concomitante de leucovorina (LV) ou ácido folínico: FOLFOX ou FLOX (esquemas com 5-FU), e CAPOX (com capecitabina). Pode ainda ser utilizado um terceiro elemento, o irinotecano. A sua integração é feita, na maioria das situações, como substituto direto da oxaliplatina, constituindo com o 5-FU/capecitabina os esquemas designados por FOLFIRI, CAPIRI (quando combinado com capecitabina) ou IFL. Este fármaco apenas está indicado no CCR avançado, uma vez que não é considerado como uma mais-valia na terapêutica adjuvante clássica, ou seja, em tumores menos avançados. Estes esquemas podem ainda apresentar diversas variantes, tanto a nível de doses como de periodicidade.<sup>1</sup>

A espinha dorsal da terapêutica da doença irressecável é constituída habitualmente por quimioterapia (QT) dupla, usando um dos diversos esquemas de combinação possíveis entre uma das fluoropirimidinas e oxaliplatina ou irinotecano: FOLFOX/CAPOX ou FOLFIRI/CAPIRI, sem parecerem existir diferenças significativas em relação à eficácia e efetividade das diferentes opções. Assim, o principal elemento a considerar na seleção da fluoropirimidina e do fármaco que a acompanhará, acaba por ser a gestão do perfil de toxicidade do duplete resultante. Este processo de decisão, que deverá também ter em conta as opções de terapêutica dirigida disponíveis e a antevisão da sequência terapêutica após eventual falência da primeira linha, não é consensual do ponto de vista clínico e é muitas vezes efetuado caso a caso. A terapêutica tripla é também uma opção, através do recurso ao esquema designado por FOLFOXIRI, que resulta da conjugação entre 5-FU/LV, oxaliplatina e irinotecano, mas encontra-se habitualmente reservado para doentes selecionados, e que consigam suportar a agressividade deste regime. Por outro lado, a alternativa para doentes que não tolerem ou que se suspeite que não venham a tolerar regimes com oxaliplatina ou irinotecano, é o recurso a QT em monoterapia: 5-FU/LV ou capecitabina, contudo à custa de uma menor eficácia.<sup>1</sup>

A adição direta, aos diferentes regimes de QT convencional descritos, de agentes destinados a interagir com alvos biológicos específicos, tem contribuído, na última década e meia, para a melhoria dos resultados relativos a uma significativa proporção de doentes com CCRm. A terapêutica dirigida no CCRm compreende, atualmente, duas abordagens terapêuticas principais. São estas o bloqueio da angiogénese, através do uso de bevacizumab, um anticorpo monoclonal (mAb) direcionado ao fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e a inibição da ação do fator de crescimento epidérmico (EGF), por intermédio do antagonismo do seu recetor (EGFR), com a utilização de cetuximab ou panitumumab (mAb totalmente humano equiparável ao cetuximab). A utilização de uma destas abordagens pode ser útil, quer em primeira linha, quer após progressão sob a terapêutica inicial, no tratamento dos doentes com patologia colorretal metastizada considerada irressecável. A seleção de

um antagonista do EGFR encontra-se limitada a doentes que apresentem critérios genéticos adequados, nomeadamente ausência de mutações no proto-oncogene RAS.<sup>1</sup>

A terapêutica usada em primeira linha condiciona amplamente as opções de segunda linha, uma vez que existe sugestão de que os doentes devem receber, sempre que possível, tratamento com todos os diferentes fármacos de quimioterapia (fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano) e terapêutica dirigida (bevacizumab e cetuximab/panitumumab) disponíveis, no conjunto dos vários cursos de terapêutica que venham a realizar. Após progressão, é aconselhada a alteração de parte da base de quimioterapia dupla, de irinotecano para oxaliplatina, ou o inverso, caso tenha sido administrada oxaliplatina no esquema inicial. O uso de fluoropirimidinas mantém-se, de forma preferencial. Em relação à terapêutica dirigida, as estratégias ramificam-se, respeitando concomitantemente as alterações na QT descritas. Caso tenha sido usado um fármaco anti-EGFR, deve ser promovida a alteração do alvo, recorrendo a um fármaco antiangiogénico. Se o bevacizumab tiver constituído a primeira escolha, deverá haver uma alteração para um antagonista do EGFR, mas apenas se o doente apresentar critérios farmacogenéticos adequados. Para os doentes não candidatos à terapêutica com cetuximab ou panitumumab, uma nova indução e/ou manutenção com terapia antiangiogénica pode ser considerada.<sup>1</sup>

Para uma terceira linha, ou posterior, após falência de todas estas estratégias terapêuticas, as opções disponíveis são mais limitadas. Para doentes RAS *wild-type*, deve ser primordialmente considerado o retratamento com um medicamento anti-EGFR. Para doentes com mutação RAS (ou RAS *wild-type* em que não seja adequada a estratégia descrita), a opção disponível atualmente em Portugal é a quimioterapia oral com o antimetabolito trifluridina + tipiracilo, financiado para o “tratamento de doentes adultos com CCRm que tenham sido tratados previamente com, ou não tenham tido indicação para, as terapêuticas disponíveis, incluindo quimioterapia baseada em fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, agentes anti-VEGF e agentes anti-EGFR, e que apresentem um bom *performance status* (ECOG 0 ou 1).”<sup>1,2</sup>

O regorafenib é um medicamento oral que potencialmente bloqueia múltiplas proteínas-cinases, incluindo cinases que estão envolvidas na angiogénese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogénese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), invasão e metastização (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e evasão imunitária (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 colorretais, estroma gastrointestinal e hepatocelular,

a qual é provavelmente mediada pelos seus efeitos antiangiogénicos e antiproliferativos. Além disso, o regorafenib demonstrou reduzir os níveis de macrófagos associados ao tumor e apresenta efeitos antimetástases *in vivo*. Os seus metabolitos humanos mais importantes (M-2 e M-5) apresentaram efeito inibitórios semelhantes em comparação com a molécula original, em modelos *in vitro* e *in vivo*. O seu contexto terapêutico, no que diz respeito ao tratamento do CCRm, poderá ser considerado equivalente ao do antimetabolito trifluridina + tipiracilo.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Foi avaliado o valor terapêutico acrescentado de regorafenib na indicação “*para o tratamento de doentes adultos com cancro colorretal 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*”.

A Tabela 1 mostra a população e os comparadores selecionados para avaliação de regorafenib.

Tabela 1 – População e comparadores selecionados

Indicação	Comparador
Tratamento, em monoterapia, de doentes adultos com cancro colorretal (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.	Trifluridina + tipiracilo

Tabela 2 – Termos de comparação

<b>Termos de comparação</b>	<b>Medicamento em avaliação</b>	<p>A dose recomendada é de 160 mg de regorafenib (4 comprimidos de 40 mg), tomada uma vez por dia, durante 3 semanas seguida de 1 semana sem terapêutica. Este período de 4 semanas é considerado um ciclo de tratamento. Relativamente à duração do tratamento, este deve continuar enquanto se observar benefício (ou seja, até progressão da doença) ou até ocorrer uma toxicidade inaceitável.</p> <p>Ao longo do tratamento podem ser necessárias interrupções da administração e/ou diminuições da dose com base na segurança e tolerabilidade individuais. As alterações da dose têm de ser aplicadas por etapas, em doses de 40 mg (um comprimido). A dose diária mais baixa recomendada é de 80 mg, e dose diária máxima é de 160 mg.</p> <p>Dispensa do medicamento: Administração oral, com cedência periódica em contexto de Farmácia Hospitalar.</p>
	<b>Medicamento comparador</b>	<p>Estão disponíveis comprimidos de 15 e de 20 mg de Trifluridina + tipiracilo. A dose inicial recomendada de Trifluridina + tipiracilo em adultos é de 35 mg/m<sup>2</sup>/dose, administrada oralmente duas vezes por dia nos dias 1 a 5 e nos dias 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias, desde que se observe benefício ou até que ocorra toxicidade inaceitável. A dose é calculada de acordo com a área de superfície corporal (ASC). Cada administração não deve exceder 80 mg/dose. Para efeitos de análise económica, considerar ASC média de 1,75m<sup>2</sup>.</p> <p>Ao longo do tratamento podem ser necessários ajustes da dose baseados na segurança e tolerabilidade individual. No máximo, são permitidas 3 reduções de dose até à dose mínima de 20 mg/m<sup>2</sup> duas vezes ao dia. O aumento da dose não é permitido após esta ter sido reduzida.</p> <p>Dispensa do medicamento: Administração oral, com cedência periódica em contexto de Farmácia Hospitalar.</p>
<b>Outros elementos a considerar na comparação</b>	<b>Medicamento em avaliação</b>	Não aplicável.
	<b>Medicamento comparador</b>	Não aplicável.

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medida de resultados) definidos encontram-se na Tabela 3. Estas medidas de resultado foram classificadas por grau de importância em “críticos” e “importantes mas não críticos”.

Tabela 3 - Medidas de avaliação

Medidas de avaliação	Pontuação*	Classificação da importância das medidas*
Medidas de eficácia		
Sobrevivência global	9	Crítica
Sobrevivência livre de progressão	6	Importante
Taxa de resposta	5	Importante
Qualidade de vida	9	Crítica
Medidas de Segurança		
Taxa de eventos adversos	6	Importante
Taxa de eventos adversos G3-4	7	Crítica
Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade	8	Crítica
Mortalidade relacionada com o medicamento	9	Crítica

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu os seguintes estudos: ensaio Clínico CORRECT<sup>4,5,6</sup> e uma revisão sistemática da literatura com uma comparação indireta entre tratamentos.<sup>6,7,8</sup>

Foi considerada que apenas a revisão sistemática da literatura era relevante para a presente avaliação, uma vez que era aplicável à análise comparativa indireta do regorafenib com o comparador de interesse identificado previamente: trifluridina + tipiracilo.

O estudo CORRECT foi excluído pois não incluiu o comparador de interesse. Tratou-se de um estudo de fase 3 aleatorizado, multicêntrico e duplamente cego, com o objetivo de avaliar a segurança e eficácia da dose standard de regorafenib + melhores cuidados de suporte (BSC), em comparação com placebo + BSC, em doentes com Cancro Colorretal Metastizado (CCRm) que progrediram após falência da terapêutica padrão.

## Revisão sistemática da literatura e comparação indireta

### Objetivo

Dada a ausência de evidência clínica que permita uma comparação direta entre regorafenib e o comparador identificado na matriz – trifluridina + tipiracilo (também conhecido como TAS-102) – foi necessário avaliar a possibilidade de recorrer a uma comparação indireta de tratamentos (ITC) para o efeito. De forma a garantir a inclusão nesta análise de todos os estudos de interesse publicados na literatura relativos à utilização destas intervenções no tratamento de doentes com as características referidas, foi conduzida uma RSL por iniciativa do TAIM, de forma a incluir toda informação disponível que permitisse a comparação indireta entre regorafenib e trifluridina + tipiracilo. O objetivo foi identificar todas as informações de interesse provenientes de ensaios clínicos, aleatorizados ou não, bem como de estudos observacionais baseados em *Real-World Data*.

### RSL – Métodos

Foi conduzida uma RSL com o objetivo de identificar e sintetizar toda a evidência disponível proveniente de RCT ou outras fontes, que tenham avaliado a eficácia e a segurança dos diferentes tratamentos utilizados em doentes com cancro colorretal metastizado que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis, incluindo quimioterapia à base de fluoropirimidinas, uma terapêutica anti-VEGF e uma terapêutica anti-EGFR (se aplicável). Os critérios de inclusão e exclusão dos estudos são apresentados na Tabela 4:

Tabela 4 - Sumário dos critérios usados na seleção dos estudos na RSL

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
<b>Population</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients with relapsed/refractory mCRC previously treated with standard therapies, e.g. fluorouracil, capecitabine, oxaliplatin, irinotecan or cetuximab monotherapy or combination therapy<sup>a</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Healthy volunteers</li> <li>Paediatric population</li> <li>Treatment-naïve mCRC patients</li> <li>Early-stage mCRC</li> <li>Disease other than mCRC</li> </ul>
<b>Interventions</b>	<u>Interventions to be included:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Regorafenib</li> <li>Nivolumab/ipilimumab</li> <li>Encorafenib</li> <li>TAS-102</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Non-pharmacological interventions herbal etc.</li> <li>Interventions not included in the list</li> <li>Surgery</li> </ul>
<b>Comparators</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Placebo</li> <li>Best supportive care (author defined)</li> <li>Any other pharmacological/non-pharmacological intervention</li> <li>No comparator limit for single-arm trials</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>None</li> </ul>
<b>Outcomes (tentative list, not exhaustive)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Response rate (complete response, partial response, overall response)</li> <li>Survival (including OS, PFS and event-free survival)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Studies assessing only pharmacodynamics</li> <li>Studies assessing outcomes not relevant to the review</li> </ul>

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Treatment effect on HRQL (including patient-reported outcomes)</li> <li>Duration of response</li> <li>Incidence of adverse events</li> <li>Study/treatment discontinuation (including proportion of patients and time to discontinuation)</li> </ul> <p>Subgroup extractions will be limited to two subgroups that will be decided at full-text screening stage<sup>b</sup></p> <p><b>Note:</b> the list of outcomes to be extracted will be finalized before conducting the extractions.</p>	
<b>Study design</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RCTs</li> <li>Non-RCTs</li> <li>Single-arm trials</li> <li>Retrospective and prospective cohort studies</li> <li>Real world evidence studies</li> </ul> <p><b>Note:</b> systematic reviews and meta-analyses of RCTs will be included and flagged for bibliography searches</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reviews, letters, comments, and editorials</li> <li>Case studies or case reports of &lt;10 patients</li> </ul>
<b>Language</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No limits*</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>None</li> </ul>

**Key:** HRQL, health-related quality of life; mCRC, metastatic colorectal cancer; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; SLR, systemic literature review; RCT, randomized controlled trial.

**Note:** <sup>a</sup> The searches and the screening process include all studies including patients with mCRC who have been previously treated in any line of therapy for the included interventions and comparators. However, data extraction is assumed to focus on studies in the relapsed/refractory population. <sup>b</sup> All relevant subgroups of interest will be highlighted at the time of secondary screening process and the most common relevant subgroups to extract (up to maximum of three) can be discussed. <sup>c</sup> Non-English citations that are potentially relevant to the SLR will be flagged and discussed to decide on their inclusion in the SLR. For non-English language articles that are included, translated versions are used to extract for relevant information from included articles.

No que respeita às intervenções selecionadas, foram incluídas estratégias terapêuticas mais diversificadas do que aquelas definidas no PICO previamente estabelecido pela CATS, e que não fazem parte da prática clínica nacional, pelo que não serão analisados dados referentes a essas potenciais comparações. De uma forma geral, todos os critérios definidos pelo protocolo da RSL são adequados às necessidades de informação da presente avaliação.

A pesquisa eletrónica final para a RSL foi conduzida no dia 22 de fevereiro de 2022, nas seguintes bases de dados científicas:

- MEDLINE® *In-Process* (Pubmed.com)
- Embase® *and* MEDLINE (Embase.com)
- *The Cochrane Library*, nomeadamente:
  - *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR);
  - *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL).

Foi também pesquisada a seguinte literatura cinzenta:

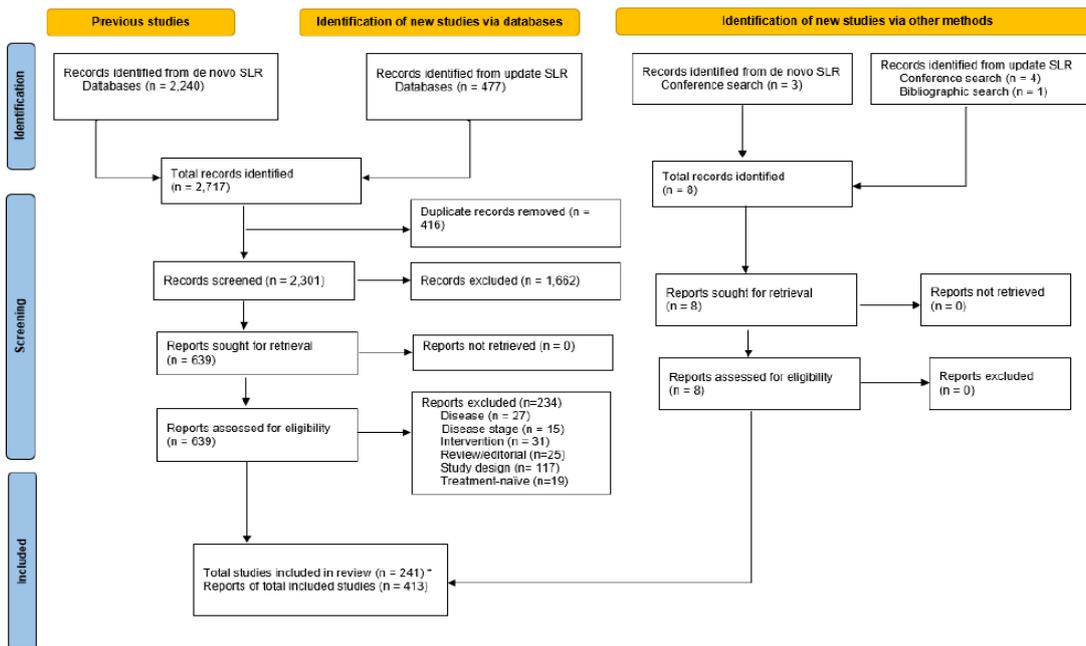
- Publicações / resumos apresentados em conferências que decorreram entre 2019 e 2022:
  - *American Society of Clinical Oncology* (ASCO);
  - *European Society for Medical Oncology* (ESMO);
  - *Digestive Disease Week* (DDW).
- Referências bibliográficas de revisões sistemáticas e meta-análises publicadas anteriormente e consideradas cientificamente relevantes.

Todos os estudos identificados foram revistos de acordo com os critérios de elegibilidade por dois revisores independentes. Qualquer discrepância foi resolvida através da intervenção de um terceiro revisor.

De um total de 2240 referências identificadas na pesquisa primária e adição de 477 novos resultados de pesquisa atualizada, e após exclusão das referências duplicadas (n=416), identificaram-se 2301 referências distintas. Destas, 1662 referências foram excluídas na etapa de leitura de títulos e resumos, resultando num total de 639 referências que transitaram para leitura de texto integral. Posteriormente, 234 referências foram excluídas, sendo os principais motivos de exclusão o desenho do estudo e as características da doença estudada, entre outros. Após este processo, foram incluídas as referências adicionais provenientes de outras fontes (literatura cinzenta), o que resultou num total de 413

referências para síntese qualitativa que, após mapeamento, correspondem a 241 estudos individuais.

O Fluxograma da RSL encontra-se esquematizado na Figura 1:



Key: PRISMA, Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

Note: \* Data extraction was performed for RCT and non-RCT (conducted in 2L+ setting; 25 studies from 95 reports), observational and real-world evidence studies (conducted in 3L+ setting; 90 studies from 124 reports). Observational and real-world evidence studies (conducted in 2L+ setting; 54 studies from 65 reports), single-arm studies (71 studies from 119 reports) and studies of update SLR focussed on nivolumab/ipilimumab and encorafenib (10 reports [nine reports were linked to two studies identified in original SLR and one was a new study]) were included but not extracted

Figura 1 – Fluxograma da RSL

### Comparação indireta – Meta-análise em rede (NMA) e métodos alternativos

Conforme referido anteriormente, foram incluídas na RSL estratégias terapêuticas mais diversificadas do que as definidas no PICO previamente estabelecido pela CATS, e que não fazem parte da prática clínica nacional, pelo que não serão analisados dados referentes a essas potenciais comparações. Paralelamente, foi possível identificar através da RSL a existência de estudos comparativos – nomeadamente ensaios clínicos aleatorizados (RCT) – que envolveram as tecnologias de saúde de interesse para esta avaliação e definidas na matriz previamente estabelecida: regorafenib e trifluridina + tipiracilo (TAS-102). Dada a disponibilidade de dados provenientes de RCT tanto para o regorafenib como para a trifluridina + tipiracilo, e a existência de informação sobre um comparador comum, foram consideradas para a comparação indireta das diferentes opções todas as metodologias ancoradas que fazem uso desta situação: meta-análise em rede (NMA), ITCs de Bucher, e MAICs ancoradas.

## Stivarga (Regorafenib)

Dos 241 estudos identificados inicialmente através da RSL, foram selecionados os estudos para inclusão na fase quantitativa da comparação, que teriam de envolver pelo menos uma das duas estratégias terapêuticas referidas. Foram identificados 23 estudos com estas características, que se encontram descritos na Tabela 5:

Tabela 5 – Estudos identificados para potencial inclusão na análise quantitativa

Study	Treatment	Phase	Randomized	Method of blinding	Study centre(s)
CORRECT	Regorafenib 160 mg, placebo	III	RCT	Double-blind	Multicentre: Europe, North America, Australia, Japan and China
CONCUR	Regorafenib 160 mg, placebo	III	RCT	Double-blind	Multicentre: China, Hong Kong, South Korea, Taiwan and Vietnam
CONSIGN	Regorafenib 160 mg	IIIb	Single-arm	Open-label	Multicentre: Europe, North America, Israel and Australia
NCT02465502	Regorafenib 160 mg	IIb	Single-arm	Open-label	Single-centre: Brazil
ReDOS	Regorafenib, regorafenib (80–160 mg dose)	II	RCT	Open-label	Multicentre: the US
CORRELATE	Regorafenib 160 mg	Prospective, observational			Multicentre: Europe, Asia and Latin America
REBECCA	Regorafenib 160 mg	Prospective, observational			Multicentre: France
RECORA	Regorafenib 160 mg	Prospective, observational			Multicentre: Germany
NCT01843400	Regorafenib 160 mg	Prospective, observational			Multicentre: Japan
REVERCE	Regorafenib → cetuximab + irinotecan, cetuximab + irinotecan → regorafenib	II	RCT	Open-label	Multicentre: Japan
REFRAME	Regorafenib 160 mg	II pilot	Single-arm	Open-label	Single-centre: Spain
IMblaze 370	Atezolizumab + cobimetinib, atezolizumab, regorafenib	III	RCT	Open-label	Multicentre: Europe, North America, Australia and Asia
RE-ARRANGE	Regorafenib 160 mg, 120 mg	II	RCT	Open-label	Multicentre: Spain, France, Italy, US
REGOCC-12	Regorafenib 120 mg	II	Single-arm	Open-label	Multicentre: Japan
ROCKET	Regorafenib, RRx-001 + irinotecan	II	RCT	Open-label	Single-centre: the US
LCCC1029	Regorafenib with FOLFIRI, placebo	II	RCT	Double-blind	Multicentre: the US and Ireland
Fogelman 2018	Regorafenib + ruxolitinib, placebo	II	RCT	Double-blind	Multicentre: the US
Wang 2020	Regorafenib with toripalimab	II	Single-arm	Open-label	Single-centre: China
RECOURSE	TAS-102, placebo	III	RCT	Double-blind	Multicentre: Europe, the US, Australia and Japan
TERRA	TAS-102, placebo	III	RCT	Double-blind	Multicentre: China, the Republic of Korea and Thailand
Yoshino 2012	TAS-102, placebo	II	RCT	Double-blind	Multicentre: Japan
EudraCT	TAS-102 with and without bevacizumab	II	RCT	Open-label	Multicentre: Denmark
RAMTAS	TAS-102 + ramucirumab, placebo	IIb	RCT	Open-label	Multicentre: Germany

Key: RCT, randomized controlled trial.

De entre estes, quatro estudos observacionais (CORRELATE, REBECCA, RECORA e NCT01843400) foram excluídos da análise quantitativa devido à indisponibilidade de dados acerca das características das populações estudadas. Dois estudos de otimização de dose de regorafenib (RE-ARRANGE e REGOCC-12) e oito estudos envolvendo outras estratégias terapêuticas (REVERCE, IMBlaze 370, ROCKET, LCCC1029, Fogelman 2018, Wang 2020, EudraCT e RAMTAS) foram excluídos devido à ausência de comparador de interesse.

Nos nove RCT restantes, todos os estudos que investigaram o TAS-102 incluíram placebo como comparador. Na generalidade, o desenho do estudo foi bastante semelhante ao longo dos estudos; ReDOS, Yoshino 2012 e NCT02465502 eram ensaios de Fase II, enquanto todos os outros eram de Fase III ou Fase IIIb. A Tabela 6 descreve os critérios de inclusão e exclusão mais relevantes de cada estudo. De acordo com essa informação, foi também excluído o ensaio clínico REFRAME, dado que incluía dados de doentes sem tratamento prévio para a doença metastizada.

Tabela 6 – Critérios de inclusão e exclusão dos estudos para potencial análise quantitativa

Study	Treatment(s)	mCRC	Prior treatment	ECOG PS	Adenocarcinoma of colon/rectum
CORRECT	Regorafenib 160 mg, placebo	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Progression during or within 3 months of the last standard therapy.</li> </ul>	0,1	✓
CONCUR	Regorafenib 160 mg, placebo	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least two previous treatment lines, including a fluoropyrimidine plus oxaliplatin or irinotecan.</li> <li>Previous treatment with bevacizumab, cetuximab or panitumumab was allowed but not mandatory</li> <li>Patients had to have evidence of disease progression during or within 3 months after the last standard treatment (or within 6 months of stopping adjuvant oxaliplatin) or have stopped standard treatment because of unacceptable toxic effects</li> </ul>	0,1	✓
ReDOS	Regorafenib 160 mg, regorafenib (80–160 dose)	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Included patients who had progressed on standard treatment (irinotecan, oxaliplatin, fluoropyrimidines and VEGF inhibitor)</li> <li>Patients eligible for EGFR inhibitors had to progress after anti-EGFR therapy before enrolling in the study</li> <li>Excluded patients with prior regorafenib</li> </ul>	0,1	✓
CONSIGN	Regorafenib 160 mg	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Had received approved standard therapies including a fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and cetuximab/panitumumab for patients with KRAS wild-type tumours and had disease progression within 3 months of treatment</li> </ul>	0,1	✓
NCT02465502	Regorafenib 160 mg	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disease had progressed (&lt;4 months) on, or who were intolerant to, standard chemotherapy (based on fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan and anti-EGFR</li> </ul>	0,1	NR

## Stivarga (Regorafenib)

			therapy if RAS wild-type) were enrolled		
REFRAME	Regorafenib 160 mg	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Not previously treated for advanced disease</li> </ul>	0,1,2	✓
RECOURSE	TAS-102, placebo	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>At least two prior regimens of standard chemotherapies</li> <li>Chemotherapy needed to be given with a fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and – for patients with KRAS wild-type tumours – cetuximab or panitumumab</li> <li>Patients could receive prior regorafenib (~20% received prior regorafenib)</li> </ul>	0,1	✓
TERRA	TAS-102, placebo	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Refractory or intolerant to two or more prior</li> <li>Chemotherapy regimens (fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin)</li> </ul>	0,1	✓
Yoshino 2012	TAS-102, placebo	✓	<ul style="list-style-type: none"> <li>Two or more prior regimens of standard chemotherapy</li> <li>Refractory or intolerant to a fluoropyrimidine, irinotecan, and oxaliplatin</li> </ul>	0,1,2	✓

Key: ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR, epidermal growth factor receptor; mCRC, metastatic colorectal cancer.

Todos os doentes incluídos nos estudos TERRA e NCT02465502 receberam tratamento em terceira linha (3L) ou superior (3L+). A maioria dos participantes nos estudos CORRECT (97%), CONSIGN (95%) e CONCUR (89%) receberam tratamento 3L+. Nos estudos RECOURSE, Yoshino 2012 e TERRA não era especificada a linha de tratamento, mas dadas as descrições dos tratamentos recebidos pelos doentes anteriormente, é muito provável que a grande proporção dos doentes incluídos tenha recebido TAS-102 como tratamento 3L+. Todos os doentes do estudo ReDOS estavam pelo menos a ser tratados em segunda linha, pois todos eles tinham de ter progredido após a terapêutica “*standard*”, mas a proporção de pacientes em 3L+ não foi reportada (Tabela 7).

Tabela 7 – Informação adicional sobre os critérios de inclusão e exclusão dos estudos para potencial análise quantitativa

Study	Treatment(s)	Criterion	Treatment line for mCRC
CORRECT	Regorafenib 160 mg, placebo	From the CSR, the percentage of patients receiving one prior systematic anticancer therapy (on or after diagnosis of metastatic disease) was 2.8% (no patients received none)	2L+; 3L+ (97% of patients)

Stivarga (Regorafenib)

CONCUR	Regorafenib 160 mg, placebo	All patients had at least two prior systemic anticancer therapies with all having at least one of these on or after diagnosis of metastatic disease and 62% of regorafenib patients and 65% of placebo patients having at least three on or after diagnosis of metastatic disease From the PLD, four patients in the regorafenib arm had received no prior treatment for metastatic disease and 18 patients (nine in each arm) had received one prior treatment for metastatic disease.	2L+ (98% of patients); 3L+ (89% of patients)
ReDOS	Regorafenib, regorafenib (80–160 dose)	No curative options were available and patients had to have progressed on standard therapies (oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine)	2L+
CONSIGN	Regorafenib 160 mg	One percent of patients had no prior regimen since initial diagnosis of metastatic disease Four percent of patients had one prior regimen since initial diagnosis of metastatic disease Ninety-five percent of patients had at least 2 prior regimens since initial diagnosis of metastatic disease	2L+; 3L+ (95% of patients)
NCT02465502	Regorafenib 160 mg	All patients had at least two prior lines of therapy after diagnosis of metastatic disease	3L+
RECOURSE	TAS-102, placebo	All patients had received at least two prior regimens of standard chemotherapies Patients were required to have received chemotherapy with fluoropyrimidine, irinotecan, oxaliplatin, bevacizumab and – for patients with <i>KRAS</i> wild-type tumours – cetuximab or panitumumab Indicated for patients with 3L+ metastatic disease in the UK-based on RECOURSE and Yoshino 2012	3L+
TERRA	TAS-102, placebo	All patients had been refractory or intolerant to at least two prior chemotherapy regimens (fluoropyrimidine, irinotecan and oxaliplatin)	3L+
Yoshino 2012	TAS-102, placebo	All patients had at least two palliative chemotherapies at baseline, with 85% of patients having three or more palliative chemotherapies All patients had prior oxaliplatin-based and irinotecan-based treatment Indicated for patients with 3L+ metastatic disease in the UK-based on RECOURSE and Yoshino 2012	3L+
Key: 2L+, second-line treatment or above; 3L+, third-line treatment or above; CSR, clinical study report; metastatic colorectal cancer; PLD, patient-level data.			

Os dois estudos de braço único com regorafenib (CONSIGN e NCT02465502) foram excluídos da análise, pois não poderiam ser utilizados para formar uma rede de evidência ancorada por meio de um comparador comum.

Adicionalmente, foram analisadas as características basais mais relevantes dos participantes nos restantes seis RCT: idade, género, terapêutica prévia, etnia, tempo desde o diagnóstico inicial de doença metastática, ECOG PS, mutações *KRAS*, localização do tumor primário, número de linhas de tratamento anteriores para doença metastática. Estas encontram-se descritas ao longo das nove tabelas seguintes (Tabelas 8 a 16), e comentadas sempre que considerado relevante.

Tabela 8 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa – Idade

Study	Treatment	Median age, years	Age <65 years N (%)
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	61	309 (61)
	Placebo (N = 255)	61	166 (65)
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	57.5	95 (70)
	Placebo (N = 68)	55.5	58 (85)
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	61	NR
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	62	NR
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	63	448 (56) Total across both arms
	Placebo (N = 266)	63	
TERRA	TAS-102 (N = 271)	58	206 (76)
	Placebo (N = 135)	56	103 (76)
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	63	60 (54)
	Placebo (N = 57)	62	34 (60)

Key: N, number of patients; NR, not reported

Tabela 9 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa – Género

Study	Treatment	N male (%)	N female (%)
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	311 (62)	194 (38)
	Placebo (N = 255)	153 (60)	102 (40)
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	85 (63)	51 (38)
	Placebo (N = 68)	33 (49)	35 (51)
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	35 (56)	27 (44)
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	36 (67)	18 (33)
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	326 (61)	208 (39)
	Placebo (N = 266)	165 (62)	101 (38)
TERRA	TAS-102 (N = 271)	170 (63)	101 (37)
	Placebo (N = 135)	84 (62)	51 (38)
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	64 (57)	48 (43)
	Placebo (N = 57)	28 (49)	29 (51)

Key: N, number of patients.

Tabela 10 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa –  
Terapêutica biológica dirigida prévia

Study	Treatment	N no prior targeted biologic treatment (%)	Comment
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	0 (0)	Based on n (%) of prior bevacizumab
	Placebo (N = 255)	0 (0)	
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	56 (41)	
	Placebo (N = 68)	26 (38)	
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	Unknown	All patients with KRAS mutation had prior EGFR inhibitor
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	Unknown	
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	0 (0)	Based on n (%) of prior bevacizumab
	Placebo (N = 266)	1 (<1)	
TERRA	TAS-102 (N = 271)	148 (55)	
	Placebo (N = 135)	66 (49)	
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	25 (22)	Based on n (%) of prior bevacizumab
	Placebo (N = 57)	10 (18)	

Key: N, number of patients

Relativamente ao tratamento prévio, verifica-se que todos os participantes no estudo CORRECT e todos exceto um no RECOURSE receberam tratamento prévio com medicamentos biológicos dirigidos a alvos moleculares, incluindo bevacizumab. A prática nacional assemelha-se a esta sequência e historial terapêutico, pelo que estes estudos serão os que melhor poderão representar o contexto terapêutico ideal para a presente avaliação.

Tabela 11 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa –  
Etnia

Study	Treatment	N White (%)	N Asian (%)	N Black (%)
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	392 (78)	76 (15)	6 (1)
	Placebo (N = 255)	201 (79)	35 (14)	8 (3)
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	0 (0)	136 (100)	0 (0)
	Placebo (N = 68)	0 (0)	68 (100)	0 (0)
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	55 (89)	2 (3)	4 (6)
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	44 (81)	3 (6)	5 (9)
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	306 (57)	184 (34)	4 (<1)
	Placebo (N = 266)	155 (58)	94 (35)	5 (2)
TERRA	TAS-102 (N = 271)	0 (0)	271 (100)	0 (0)
	Placebo (N = 135)	0 (0)	135 (100)	0 (0)
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	0 (0)	112 (100)	0 (0)
	Placebo (N = 57)	0 (0)	57 (100)	0 (0)

Key: N, number of patients.

Relativamente à etnia, verifica-se que todos os participantes nos estudos CONCUR, TERRA e Yoshino 2012 eram asiáticos, enquanto os restantes foram estudados numa população distribuída pelas diferentes etnias, mas predominantemente caucasiana.

Tabela 12 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa – Tempo desde o diagnóstico inicial de doença metastática

Study	Treatment	Median, months	<18 months N (%)
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	31	91 (18)
	Placebo (N = 255)	29.9	49 (19)
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	20.3	53 (39)
	Placebo (N = 68)	19.9	32 (47)
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	NR	NR
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	NR	NR
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	NR	111 (21)
	Placebo (N = 266)	NR	55 (21)
TERRA	TAS-102 (N = 271)	18.6	134 (49)
	Placebo (N = 135)	23.3	52 (39)
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	NR	NR
	Placebo (N = 57)	NR	NR

**Key:** N, number of patients; NR, not reported.

Relativamente ao tempo desde o diagnóstico inicial de doença metastática, verifica-se que os participantes nos estudos CONCUR e TERRA apresentavam uma mediana inferior à do estudo CORRECT, o que sugere que se tratava de populações com doença metastática menos avançada em relação à população estudada no CORRECT.

Na Tabela 13, apresentada de seguida, são comparadas as pontuações da escala ECOG de *performance status* entre os participantes nos estudos. Aproximadamente 100% dos doentes apresentavam ECOG PS 0 ou 1 – apenas um reduzido número de doentes do Yoshino 2012 apresentava ECOG PS 2 – mas é de destacar que os participantes nos estudos CONCUR e TERRA apresentavam predominância de doentes com ECOG PS 1, ao contrário dos restantes, que apresentavam equilíbrio entre 0 e 1. Este dado parece evidenciar que os estudos CONCUR e TERRA foram conduzidos em populações mais debilitadas, o que é contra-intuitivo em relação aos dados dos parâmetros de idade, terapêutica prévia e tempo desde diagnóstico inicial destes estudos.

Tabela 13 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa – ECOG PS

Study	Treatment	ECOG PS 0 N (%)	ECOG PS 1 N (%)	ECOG PS 2 N (%)
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	265 (52)	240 (48)	0 (0)
	Placebo (N = 255)	146 (57)	109 (43)	0 (0)
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	35 (26)	101 (74)	0 (0)
	Placebo (N = 68)	15 (22)	53 (78)	0 (0)
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	23 (37)	39 (63)	0 (0)
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	20 (37)	34 (63)	0 (0)
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	301 (56)	233 (44)	0 (0)
	Placebo (N = 266)	147 (55)	119 (45)	0 (0)
TERRA	TAS-102 (N = 271)	64 (24)	207 (56)	0 (0)
	Placebo (N = 135)	30 (22)	105 (78)	0 (0)
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	72 (64)	37 (33)	3 (3)
	Placebo (N = 57)	35 (61)	21 (37)	1 (2)

**Key:** ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; N, number of patients.

Tabela 14 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa – Mutações KRAS

Study	Treatment	KRAS mutation – no N (%)	KRAS mutation – yes N (%)	KRAS mutation – unknown N (%)
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	205 (41)	273 (54)	27 (5)
	Placebo (N = 255)	94 (37)	157 (62)	4 (2)
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	50 (37)	46 (34)	40 (29)
	Placebo (N = 68)	29 (43)	18 (26)	21 (31)
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	27 (44)	34 (55)	1 (2)
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	31 (57)	21 (39)	2 (4)
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	262 (49)	272 (51)	0 (0)
	Placebo (N = 266)	131 (49)	135 (51)	0 (0)
TERRA	TAS-102 (N = 271)	172 (63)	99 (37)	0 (0)
	Placebo (N = 135)	85 (63)	50 (37)	0 (0)
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	45 (45)	54 (55)	0 (0)
	Placebo (N = 57)	24 (48)	26 (52)	0 (0)

**Key:** N, number of patients.

Relativamente à existência de mutações KRAS, verifica-se que 30% dos participantes no estudo CONCUR apresentavam *status* desconhecido, e que os participantes no estudo TERRA eram predominantemente KRAS *wild-type*, o que contrasta um pouco com as populações dos restantes estudos. De uma forma geral, os resultados parecem consistentes ao longo dos estudos. Ressalva-se, contudo, a diferença para

as recomendações atuais na identificação de biomarcadores de utilidade clínica no CCRm, que recomenda a determinação da RAS total, e não apenas da KRAS.

Tabela 15 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa – Localização do tumor primário

Study	Treatment	Primary site – colon N (%)	Primary site – rectum N (%)	Primary site – both N (%)
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	323 (64)	151 (30)	30 (6)
	Placebo (N = 255)	172 (68)	69 (27)	14 (5)
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	79 (58)	53 (39)	4 (3)
	Placebo (N = 68)	48 (71)	19 (28)	1 (1)
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	NR	NR	NR
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	NR	NR	NR
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	338 (63)	196 (37)	0 (0)
	Placebo (N = 266)	161 (61)	105 (39)	0 (0)
TERRA	TAS-102 (N = 271)	154 (57)	117 (43)	0 (0)
	Placebo (N = 135)	85 (63)	50 (37)	0 (0)
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	63 (56)	49 (44)	0 (0)
	Placebo (N = 57)	36 (63)	21 (37)	0 (0)

**Key:** N, number of patients; NR, not reported.

Relativamente à localização do tumor primário, não há diferenças muito significativas nos dados reportados ao longo dos estudos. Ressalva-se, contudo, que a principal diferença atualmente valorizada do ponto de vista clínico é entre as localizações no cólon direito e no cólon esquerdo (+ reto). Estes dados não estão disponíveis para análise.

Finalmente, na Tabela 16, é descrito e comparado o número de linhas de tratamento anteriores para doença metastática em cada estudo. Esta característica não foi reportada de forma uniforme em todos os estudos, sendo sobretudo de destacar que para os participantes nos estudos RECOURSE e TERRA foi apenas reportado o número total de regimes prévios (incluindo em contextos pré-metastáticos). Por esse motivo, é difícil avaliar adequadamente o número de linhas de tratamento anteriores ou após o diagnóstico de metástases. No entanto, parece claro que todos os estudos foram conduzidos em populações com numerosos tratamentos prévios.

Tabela 16 – Características basais dos participantes nos estudos para potencial análise quantitativa – Número de linhas de tratamento anteriores para doença metastática

Study	Treatment	Prior lines on/after diagnosis of metastases – 2 N (%)	Prior lines on/after diagnosis of metastases – 3 N (%)	Prior lines on/after diagnosis of metastases – 4+ N (%)	Comment
CORRECT	Regorafenib (N = 505)	135 (27)	125 (25)	245 (49)	
	Placebo (N = 255)	63 (25)	72 (38)	120 (47)	
CONCUR	Regorafenib (N = 136)	48 (35)	32 (24)	52 (38)	
	Placebo (N = 68)	24 (35)	17 (25)	27 (40)	
ReDOS	Regorafenib 160 mg (N = 62)	NR	NR	NR	
	Regorafenib 80–160 mg (N = 54)	NR	NR	NR	
RECOURSE	TAS-102 (N = 534)	95 (18)	119 (22)	320 (60)	Total number of prior regimens
	Placebo (N = 266)	45 (17)	54 (20)	167 (63)	
TERRA	TAS-102 (N = 271)	62 (23)	74 (27)	135 (50)	
	Placebo (N = 135)	25 (19)	36 (27)	74 (55)	
Yoshino 2012	TAS-102 (N = 112)	17 (15)	95 (85)*	NR	*, denotes N 3+ palliative chemotherapies
	Placebo (N = 57)	13 (23)	44 (77)*	NR	

**Key:** 3L+, third-line treatment or above; N, number of patients; NR, not reported.

Seguidamente, são descritos os tratamentos recebidos em cada braço dos estudos (Tabela 17). Todos os doentes incluídos nos braços de regorafenib receberam 160 mg/dia uma vez ao dia por via oral durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas, exceto para o braço de otimização de dose do ReDOS, que começou com 80 mg e aumentou 40 mg semanalmente até atingir 160 mg. Os participantes em estudos que investigaram o TAS-102 por via oral receberam o medicamento duas vezes ao dia na dose de 35 mg/m<sup>2</sup>, nos dias 1 a 5 e 8 a 12 de cada ciclo de 28 dias, o que se encontra em conformidade com o Resumo de Características do Medicamento aprovado pela EMA mais atual. Todos os estudos permitiram terapêutica incluída no âmbito da prestação de melhores cuidados de suporte. O estudo TERRA não especificava se os melhores cuidados de suporte eram permitidos. Todos os estudos exceto o ReDOS foram controlados por um placebo com características equivalentes às do medicamento experimental.

Tabela 17 – Características dos tratamentos recebidos ao longo dos estudos

Study ID	N	Treatment	Dose	Frequency	Delivery	Background therapy
RECOURSE	534	TAS-102	35 mg/m <sup>2</sup>	Twice daily	Oral; Days 1–5 and 8–12 of each 28-day cycle	Best supportive care, excluding other investigational anti-tumour, antineoplastic chemotherapy and immunotherapy
	266	Placebo				
Yoshino 2012	112	TAS-102	35 mg/m <sup>2</sup>	Twice daily	Oral; Days 1–5 and 8–12 of each 28-day cycle	Best supportive care
	57	Placebo				
TERRA	271	TAS-102	35 mg/m <sup>2</sup>	Twice daily	Oral; 5 days a week, with 2 rest days, for 2 weeks, followed by a 14-day rest period	Other investigational or anticancer therapy not permitted
	135	Placebo				
CORRECT	505	Regorafenib	160 mg	Once daily	Oral; for the first 3 weeks of each 4-week cycle	Best supportive care, excluding other investigational anti-tumour, antineoplastic chemotherapy and immunotherapy
	255	Placebo				
CONCUR	136	Regorafenib	160 mg	Once daily	Oral; Days 1–21 of each 28 day cycle	Best supportive care, excluding other investigational anti-tumour, antineoplastic chemotherapy and immunotherapy
	68	Placebo				
ReDOS	62	Regorafenib	160 mg	Once daily	Oral; Days 1–21 of each 28 day cycle	Best supportive care
	54	Regorafenib	80-160 mg		Oral; starting 80 mg with weekly escalation of 40 mg increments until reaching 160 mg; Days 1–21 of each 28 day cycle	

**Key:** NR, not reported.

Os parâmetros de avaliação baseados em tempo até ao evento utilizados nas análises de eficácia foram a OS e a PFS, e a população incluída foi a ITT. Em todos os estudos, a OS foi definida como o tempo desde a aleatorização até à morte por qualquer causa. A definição de PFS também foi perfeitamente consistente ao longo dos estudos. A PFS em Yoshino 2012 foi avaliada por uma comissão de revisão radiológica independente externa, e nos restantes estudos foi avaliada pelo investigador a cada 8 semanas com base nos critérios RECIST versão 1.1. Dada a ocultação dos investigadores em relação à

alocação de tratamentos em todos os estudos, não é expectável que esta pequena diferença possa ser relevante em termos de validade interna das comparações.

Após a aplicação dos critérios que foram sendo descritos aos 23 estudos inicialmente selecionados, permaneceram então os seis estudos já referidos, e que se encontram sumarizados na Tabela 18. Na Tabela 19 estão resumidos os motivos para exclusão dos restantes estudos, e que foram sendo descritos anteriormente de forma mais detalhada.

Tabela 18 – Estudos selecionados para inclusão nas ITC

Study ID	Year	Trial design	Population	Treatment	OS	PFS
RECOURSE	2015	RCT	ITT	TAS-102, placebo	KM curve	KM curve
Yoshino 2012	2012	RCT	ITT	TAS-102, placebo	KM curve	KM curve
TERRA	2017	RCT	ITT	TAS-102, placebo	KM curve	KM curve
CORRECT	2013	RCT	ITT	Regorafenib, placebo	PLD	PLD
CONCUR	2015	RCT	ITT	Regorafenib, placebo	PLD	PLD
ReDOS	2019	RCT	ITT	Regorafenib	KM curve	KM curve

**Key:** KM, Kaplan–Meier; OS, overall survival; PFS, progression-free survival; PLD, patient-level data.

Tabela 19 – Estudos excluídos das ITC

Study	Treatment	Trial design	Standardized reason for exclusion	Detailed reason for exclusion
CORRELATE	Regorafenib	Prospective, observational	Trial design	Non-comparative studies with no PLD
REBECCA	Regorafenib	Prospective, observational	Trial design	Non-comparative studies with no PLD
RECORA	Regorafenib	Prospective, observational	Trial design	Non-comparative studies with no PLD
NCT01843400	Regorafenib	Prospective, observational	Trial design	Non-comparative studies with no PLD
REVERCE	Regorafenib → cetuximab + irinotecan, cetuximab + irinotecan → regorafenib	RCT	Trial design	No PLD available and no common comparator
REFRAME	Regorafenib	Single-arm	Population	Studies investigating treatment for first line mCRC
IMblaze 370	Atezolizumab + cobimetinib, atezolizumab, regorafenib	RCT	Outcomes	No data reported for clinical outcomes of interest and no common comparator
RE-ARRANGE	Regorafenib 160 mg, 120 mg	RCT	Treatment	Reduces to single-arm study after excluding dose not of interest for these analyses

Study	Treatment	Trial design	Standardized reason for exclusion	Detailed reason for exclusion
ROCKET	Regorafenib, RRx-001 + irinotecan	RCT	Treatment	Reduces to single-arm study after excluding treatments not of interest for these analyses
LCCC1029	Regorafenib with FOLFIRI, placebo	RCT	Treatment	Reduces to single-arm study after excluding treatments not of interest for these analyses
Fogelman 2018	Regorafenib + ruxolitinib, placebo	RCT	Treatment	Reduces to single-arm study after excluding treatments not of interest for these analyses
Wang 2020	Regorafenib with toripalimab	RCT	Treatment	Reduces to single-arm study after excluding treatments not of interest for these analyses
REGOCC-12	Regorafenib 120 mg	Single-arm	Trial design	Single-arm study cannot be connected to a network or used for anchored comparisons
CONSIGN	Regorafenib	Single-arm	Trial design	Single-arm study cannot be connected to a network or used for anchored comparisons
NCT02465502	Regorafenib	Single-arm	Trial design	Single-arm study cannot be connected to a network or used for anchored comparisons
EudraCT	TAS-102 with and without bevacizumab	RCT	Treatment	Reduces to single-arm study after excluding treatments not of interest for these analyses
RAMTAS	TAS-102 + ramucirumab, placebo	RCT	Treatment	Includes combination therapy not of interest for these analyses
<b>Key:</b> PLD, patient-level data; mCRC, metastatic colorectal cancer; RCT, randomized controlled trial.				

Dado que evidência proveniente de RCT estava disponível para regorafenib e trifluridina + tipiracilo (TAS-102), foram privilegiados métodos de ITC que fazem uso de um comparador comum, como as ITC de Bucher, MAIC ancoradas, comparações de tratamento simulado ancoradas (STC) e meta-análises em rede (NMA).

A premissa fundamental dos métodos MAIC é ajustar as diferenças entre os ensaios clínicos em relação às características basais dos participantes. Quando um tratamento comparador comum ou rede de evidência não está disponível, uma MAIC assume que eventuais diferenças nos resultados absolutos que sejam observados entre os vários estudos são inteiramente explicadas por desequilíbrios nas variáveis de prognóstico e modificadores do efeito do tratamento, pelo que será o método de referência para situações em que tal se verifique, perante os dados disponíveis.

De modo a identificar variáveis potencialmente modificadoras do efeito do tratamento, foram avaliadas as análises de subgrupos reportadas para os estudos CORRECT, CONCUR, RECURSE, Yoshino 2012 e TERRA. Se o efeito do tratamento divergisse para diferentes categorias / subgrupos de uma dada variável, essa variável era considerada um potencial modificador do efeito do tratamento. As investigações também exploraram o ajustamento de modelos de riscos proporcionais de Cox com um efeito de subgrupo de tratamento usando dados individuais dos participantes nos estudos CORRECT e CONCUR. Um valor p inferior a 0,1 para a interação foi considerado como indicativo de que uma variável era um potencial modificador do efeito do tratamento.

De acordo com as análises descritas, as únicas variáveis potencialmente modificadoras do efeito do tratamento na OS ou PFS, e que foram identificadas como tendo significado estatístico em pelo menos um dos estudos incluídos foram as seguintes: idade, género e terapêutica biológica dirigida prévia. Por esse motivo, serão estas as variáveis consideradas durante a seleção de variáveis emparelhadas nas análises através de MAICs e STCs ancoradas. Paralelamente, e para referência futura, importa referir que os participantes nos ensaios CORRECT (regorafenib vs placebo) e RECURSE (TAS-102 vs placebo) apresentam adequado balanceamento para estas 3 variáveis (e também para diversas outras, não categorizadas como modificadoras de efeito), e destacam-se como os únicos estudos em que tal acontece. Desta forma, é possível inferir que ambos os estudos constituirão as fontes mais fiáveis para uma potencial ITC, e que a respetiva comparação apresentará *a priori* o menor risco de viés de entre todas as comparações passíveis de efetuar com os estudos identificados na RSL.

Após realização de análises de exequibilidade de condução de meta-análises em rede, foi efetuada uma abordagem comparativa baseada em NMA, complementada com análises ancoradas com os métodos MAIC e STC. A seleção do método mais adequado para a análise primária baseou-se na comparabilidade do desenho dos estudos e das características dos participantes, com enfoque nos potenciais modificadores do efeito do tratamento previamente identificados. Foi também considerada a relevância das populações do estudo para a prática clínica do Reino Unido, dado que o foco regulamentar desta ITC foi a submissão ao NICE.

Com base nestas premissas, concluiu-se que:

- Os desenhos do estudo eram comparáveis entre os 6 ensaios clínicos, exceto no estudo ReDOS, em que não existia placebo, pelo que este foi excluído das análises comparativas.

- Relativamente às variáveis potencialmente modificadoras de efeito “idade” e “género”, encontravam-se adequadamente distribuídas entre os participantes nos 5 estudos restantes, pelo que a condução de uma NMA seria exequível deste ponto de vista.

- Relativamente à variável potencialmente modificadora de efeito “terapêutica biológica dirigida prévia”, verificou-se a existência de diferenças significativas entre a população dos estudos conduzidos à escala global (CORRECT e RECURSE) e aqueles conduzidos exclusivamente na Ásia (CONCUR, TERRA, e Yoshino 2012), o que dificultaria a condução de uma NMA agregando todos os 5 estudos. Do ponto de vista da prática clínica nacional, o mais adequado do ponto de vista metodológico teria sido a exclusão dos 3 estudos asiáticos da NMA e condução desta análise usando exclusivamente os dados dos estudos CORRECT e RECURSE. Contudo, não foi esta a estratégia escolhida pelo TAIM, dado que no Reino Unido o bevacizumab não se encontra financiado para o CCRm, pelo que os estudos CORRECT e RECURSE não iriam conter doentes representativos da prática britânica, dado que todos os doentes incluídos tinham sido previamente tratados com este anticorpo.

A estratégia selecionada foi então a condução de uma NMA com modelo de efeitos fixos, usando os 5 estudos identificados (CORRECT, CONCUR, RECURSE, TERRA, e Yoshino 2012), acompanhada de MAICs e STCs ancoradas para mitigar a influência de diferentes distribuições das variáveis modificadoras de efeito, particularmente da que apresentava heterogeneidade entre os estudos. Paralelamente, e de forma muito relevante para esta avaliação, foram conduzidas diversas análises de sensibilidade na NMA, nomeadamente a condução da NMA usando exclusivamente os dados dos estudos CORRECT e RECURSE. Será o resultado desta análise de sensibilidade aquele que apresentará maior robustez metodológica e relevância no âmbito da prática clínica nacional e, por conseguinte, relevância fundamental para a presente avaliação.

A rede de evidência usada encontra-se ancorada num comparador comum, o placebo + melhores cuidados de suporte, que é utilizado como comparador único em todos os 5 estudos selecionados para a NMA.

A Meta-análise em rede (NMA), efetuada sobre uma Revisão sistemática da literatura (RSL) permitiu a análise comparativa indireta do regorafenib com o comparador de interesse identificado previamente: trifluridina + tipiracilo (TAS-102).

## Sobrevivência Global e Sobrevivência livre de progressão

Relativamente à Sobrevivência Global e à Sobrevivência livre de progressão, não existe benefício de regorafenib em relação ao comparador TAS-102. Contudo, essas comparações baseiam-se numa NMA que apresenta o pressuposto de comparabilidade entre os diversos tratamentos e populações dos estudos comparados indiretamente, algo que não pode ser perfeitamente discernido através dos dados apresentados, dado que a NMA apresentada tem limitações em termos de homogeneidade. (Tabelas 20 -23).

Tabela 20 - Estudos incluídos na NMA com modelo de efeitos fixos da OS

Study Name	Treatment	N	Hazard ratio (95% CI)
CORRECT	Regorafenib 160 mg	505	0.77 (0.64, 0.94)
	Placebo	255	-
CONCUR	Regorafenib 160 mg	136	0.55 (0.40, 0.77)
	Placebo	68	-
RECOURSE	TAS-102	534	0.68 (0.58, 0.81)
	Placebo	266	-
TERRA	TAS-102	271	0.79 (0.62, 0.99)
	Placebo	135	-
Yoshino 2012	TAS-102	135	0.56 (0.39, 0.81)
	Placebo	157	-

**Key:** CI, confidence interval; N, number of patients; NMA, network meta-analysis; OS, overall survival.

Tabela 21- Resultados da NMA com modelo de efeitos fixos da OS

Comparison	HR (95% CrI)
Regorafenib vs placebo	0.68 (0.59, 0.78)
TAS-102 vs placebo	0.68 (0.62, 0.76)
Regorafenib vs TAS-102	0.99 (0.84, 1.17)

**Key:** CrI, credible interval; HR, hazard ratio; NMA, network meta-analysis; OS, overall survival.

Tabela 22- Estudos incluídos na NMA com modelo de efeitos fixos da PFS

Study Name	Treatment	N	Hazard ratio (95% CI)
CORRECT	Regorafenib 160 mg	505	0.49 (0.42, 0.58)
	Placebo	255	-
CONCUR	Regorafenib 160 mg	136	0.31 (0.22, 0.44)
	Placebo	68	-
RECOURSE	TAS-102	534	0.48 (0.41, 0.57)

Study Name	Treatment	N	Hazard ratio (95% CI)
	Placebo	266	-
TERRA	TAS-102	271	0.43 (0.34, 0.54)
	Placebo	135	-
Yoshino 2012	TAS-102	135	0.41 (0.28, 0.59)
	Placebo	157	-
<b>Key:</b> CI, confidence interval; NMA, network meta-analysis; PFS, progression-free survival.			

Tabela 23- Resultados da NMA com modelo de efeitos fixos da PFS

**Table 25 : Results of base case analysis – fixed effects NMA in PFS**

Comparison	HR (95% CrI)
Regorafenib vs placebo	0.42 (0.39, 0.45)
TAS-102 vs placebo	0.45 (0.42, 0.48)
Regorafenib vs TAS-102	0.93 (0.85, 1.03)
<b>Key:</b> CrI, credible interval; HR, hazard ratio; PFS, progression-free survival.	

Foi também apresentada uma análise de sensibilidade que corresponde ao pretendido e em se verifica homogeneidade, pelo que uma sugestão de equivalência parece ficar demonstrada, apesar das limitações da análise principal.

Esta análise de sensibilidade consistiu numa MAIC ancorada, em que os doentes no estudo CORRECT foram emparelhados utilizando as características basais médias dos participantes no estudo RECOURSE. As variáveis usadas para emparelhamento foram selecionadas com base nos potenciais modificadores do efeito do tratamento na população de CRCm, já referidos anteriormente, e os ajustamentos efetuados estão descritos na Tabela 24.

Tabela 24 – Emparelhamento entre as populações de CORRECT (ITT) e RECOURSE (ITT)

	Prior to matching		After matching
	CORRECT	RECOURSE	CORRECT
N/ESS	N = 760	N = 800	ESS = 746.5
% male patients	61.05%	61.38%	61.38%
% patients <65	62.5%	56.0%	56.0%
<b>Key:</b> ESS, effective sample size; ITT, intention-to-treat.			

Os resultados da MAIC ancorada para os parâmetros de avaliação OS e PFS são apresentados na Tabela 25 e 26, respectivamente, juntamente com uma comparação de Bucher não ajustada, realizada para avaliar o impacto do emparelhamento nos resultados. Conforme referido, nas comparações indiretas mais relevantes evidenciadas nas tabelas – MAICs ancoradas Regorafenib vs TAS-102 –, os resultados de OS [HR (95% CI) = 1.15 (0.88, 1.49)] e de PFS [HR (95% CI) = 1.05 (0.83, 1.34)] não demonstram benefício do tratamento em avaliação em relação ao comparador TAS-102 (trifluridina + tipiracilo).

Tabela 25 – Resultados de OS – CORRECT (ITT) versus RECOURSE (ITT)

Comparison	HR (95% CI)	Source
Regorafenib vs placebo	0.77 (0.64, 0.94)	CORRECT
TAS-102 vs placebo	0.68 (0.58, 0.81)	RECOURSE

Regorafenib vs TAS-102	1.13 (0.88, 1.46)	Bucher ITC
Regorafenib vs placebo (adjusted)	0.78 (0.64, 0.95)	CORRECT (weighted)
Regorafenib vs TAS-102 (adjusted)	1.15 (0.88, 1.49)	Anchored MAIC
<b>Key:</b> CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITC, indirect treatment comparison; ITT, intention-to-treat; OS, overall survival; vs, versus.		

Tabela 26 – Resultados de PFS – CORRECT (ITT) versus RECOURSE (ITT)

Comparison	HR (95% CI)	Source
Regorafenib vs placebo	0.49 (0.42, 0.58)	CORRECT
TAS-102 vs placebo	0.48 (0.41, 0.57)	RECOURSE
Regorafenib vs TAS-102	1.02 (0.81, 1.29)	Bucher ITC
Regorafenib vs placebo (adjusted)	0.51 (0.43, 0.60)	CORRECT (weighted)
Regorafenib vs TAS-102 (adjusted)	1.05 (0.83, 1.34)	Anchored MAIC
<b>Key:</b> CI, confidence interval; HR, hazard ratio; ITC, indirect treatment comparison; ITT, intention-to-treat; PFS, progression-free survival; vs, versus.		

## Eventos Adversos

No que respeita a segurança, tanto o Regorafenib como o TAS-102 revelaram, nas respetivas comparações com placebo, efeitos adversos muito mais frequentes, tanto quando quantificados os efeitos adversos de graus 3 e 4 como quando quantificados os efeitos adversos graves.

De destacar que na análise de efeitos fixos dos efeitos adversos de grau 3 e 4, não foi considerado o estudo Yoshino 2012, que não reportou estes dados.

Tabela 27 - Estudos incluídos na NMA de efeitos fixos (efeitos adversos grau 3-4, relacionados com o tratamento)

Study Name	Treatment	Safety N	Number of treatment related Grade 3 or 4 AEs
CORRECT	Regorafenib 160 mg	500	270
	Placebo	253	35
CONCUR	Regorafenib 160 mg	136	74
	Placebo	68	10
RECOURSE	TAS-102	533	261
	Placebo	265	27
TERRA	TAS-102	271	124
	Placebo	135	14
<b>Key:</b> AEs, adverse events; CI, confidence interval; NMA, network meta-analysis.			

Neste estudo, a análise de efeitos fixos da base de casos comparando Regorafenib com placebo mostrou razão de probabilidades dos efeitos adversos de graus 3 e 4 de 7.32 (5.19, 10.44), desfavorável a Regorafenib, enquanto a dos efeitos adversos graves foi de 1.21 (0.92, 1.60), também desfavorável a Regorafenib, mas como se vê, com intervalo de confiança incluindo a unidade.

Na comparação de TAS-102 com placebo, a razão de probabilidades dos efeitos adversos de graus 3 e 4 foi de 8.11 (5.74, 11.65), desfavorável ao TAS, enquanto a dos efeitos adversos graves foi de 0.95 (0.74, 1.23), favorável a TAS-102 mas, como se vê, com intervalo de confiança incluindo a unidade.

Já na comparação indireta entre Regorafenib e TAS-102, a razão de probabilidades dos efeitos adversos de graus 3 e 4 foi de 0.90 (0.55, 1.47), favorável a Regorafenib, enquanto a dos efeitos adversos graves foi de 1.27 (0.87, 1.86), desfavorável a Regorafenib mas, como se vê, com ambos os intervalos de confiança incluindo a unidade.

Perante estes dados, pode concluir-se que os perfis de segurança do Regorafenib e do medicamento comparador (TAS-102) são claramente piores que os do placebo, em termos de efeitos adversos de graus 3 e 4, embora não se detete essa diferença em termos de efeitos adversos graves. As causas para esta discrepância não são patentes, embora se admita como explicação a existência de discrepâncias classificativas entre os diversos estudos, nomeadamente na imputação dos efeitos adversos graves.

Pode também concluir-se pela inexistência de diferenças significativas entre Regorafenib e TAS-102 nos parâmetros de segurança “efeitos adversos de graus 3 e 4” e “efeitos adversos graves”.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de regorafenib foi depois analisado para cada medida de resultado.

Em termos de eficácia comparativa, não foi possível demonstrar benefício adicional de regorafenib em relação ao comparador trifluridina + tipiracilo em relação à sobrevivência global e à sobrevivência livre de progressão.

Em termos de segurança, não se observaram diferenças significativas entre regorafenib e trifluridina + tipiracilo.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Não aplicável

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

Foi avaliado o valor terapêutico acrescentado de Regorafenib na indicação para o “tratamento de doentes adultos com cancro colorretal 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”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de Regorafenib numa única população (doentes adultos com cancro colorretal metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis), em que a intervenção era regorafenib, e o comparador era trifluridina + tipiracilo.

Considerou-se que o único estudo submetido relevante para a presente avaliação era uma meta-análise em rede que permitiu a análise comparativa indireta do regorafenib com o comparador de interesse identificado previamente: trifluridina + tipiracilo.

Os resultados da meta-análise em rede não demonstraram benefício adicional de regorafenib em relação a trifluridina + tipiracilo em termos de eficácia ou segurança.

Conclui-se que, na população doentes adultos com cancro colorretal metastático que foram previamente tratados com, ou não são considerados elegíveis para as terapêuticas disponíveis, regorafenib não demonstrou benefício relativamente a trifluridina + tipiracilo. No entanto, é reconhecido que o regorafenib poderá ser útil no tratamento destes doentes.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

Foi analisado o valor terapêutico acrescentado de Regorafenib na indicação “tratamento de doentes adultos com cancro colorretal 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”.

Não ficou demonstrada a existência de valor terapêutico acrescentado de regorafenib em relação ao comparador trifluridina + tipiracilo. No entanto, é reconhecido o interesse clínico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25º, nº 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

Uma meta-análise em rede permitiu a análise comparativa indireta do regorafenib com o comparador de interesse identificado previamente: trifluridina + tipiracilo. Os resultados da meta-análise em rede não demonstraram benefício adicional de regorafenib em relação a trifluridina + tipiracilo em termos de eficácia ou segurança.

## 10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise comparativa de preços, entre o medicamento em avaliação e as alternativas terapêuticas consideradas na avaliação farmacoterapêutica, tendo sido solicitado uma demonstração de vantagem económica face ao comparador selecionado. Em sede avaliação económica, foi comunicado um pedido de redução de preço em relação ao inicialmente proposto. O Titular da AIM não aceitou o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, pelo que se procedeu ao arquivamento do pedido de financiamento, conforme solicitado pelo mesmo.

## 11. Conclusões

Não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado face ao comparador selecionado. Contudo, o regime tem efeito benéfico pelo que se recomendou o seu financiamento, ao abrigo do art.º 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

No entanto, em sede de avaliação económica, e após não ter demonstrado vantagem económica, o processo foi arquivado a pedido do Titular da AIM por decisão superior.

## 12. Referências bibliográficas

1. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32. doi: 10.1016/j.annonc.2022.10.003. Epub 2022 Oct 25.
2. INFARMED, IP. Lonsurf (trifluridina + tipiracilo) – Relatório de avaliação prévia do medicamento para uso humano em meio hospitalar. 2018
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Human Medicine European Public Assessment Report (EPAR): Stivarga; last updated on 22/05/2018.
4. Grothey A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
5. Bayer HealthCare, Primary Clinical Study Report – Study BAY 73-4506 / 14387 – CORRECT. 28 Mar 2012. Bayer data on file.
6. Documento comprovativo do Valor Terapêutico Acrescentado (VTA) de STIVARGA® (Regorafenib) no “Tratamento de doentes com cancro colorretal (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”. Dezembro de 2022. Bayer HealthCare.
7. Clinical Systematic Literature Review of Regorafenib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer in the Third-Line or Later Setting. Version 1.0, 8 June 2022. Prepared by Saurabh Mahajan and Amit Ahuja (Lumanity) for Bernard Wilson and Yun Su, Bayer plc.
8. Statistical Analysis Report for Comparison of Regorafenib With TAS-102 for the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Report date: 22 November 2022. Bayer HealthCare.