



Brasília, DF | Abril de 2025

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Regorafenibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2025 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC)

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do Paciente

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrea Brígida de Souza

Luíza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS / DGITS / SECTICS / MS

Coordenação

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTIS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Modelo de sobrevida particionada.....	28
Figura 2. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).....	33

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do regorafenibe.....	14
Quadro 2. Preços da tecnologia em avaliação.	15
Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, <i>outcomes</i> [desfecho] e <i>study types</i> [tipos de estudos]).	16
Quadro 4. Caracterização dos participantes do estudo incluído.	18
Quadro 5. Desfechos primários reportados na evidência disponível para regorafenibe (estudo GRID).....	21
Quadro 6. Desfechos secundários reportados (estudo GRID).	21
Quadro 7. Eventos adversos relacionados a medicamentos em $\geq 10\%$ dos pacientes durante o período de tratamento duplo-cego do estudo GRID.	22
Quadro 8. Diferença na incidência de eventos adversos reportados no estudo GRID.	23
Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência para a evidência disponível.....	25
Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.	27
Quadro 11. Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe e sunitinibe.	38
Quadro 12. Recomendações de agências internacionais de ATS.	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Análise de custo-efetividade (caso-base).	32
Tabela 2. Estimativa da população elegível.....	34
Tabela 3. <i>Market share</i> do cenário de referência.	35
Tabela 4. <i>Market share</i> do cenário alternativo 1 (análise principal).	35
Tabela 5. <i>Market share</i> do cenário alternativo 2.	35
Tabela 6. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise principal; cenário alternativo 1).....	36
Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.....	36
Tabela 8. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise de cenário 2).....	36

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO	7
2	CONFLITOS DE INTERESSE	7
3	RESUMO EXECUTIVO	8
4	INTRODUÇÃO	11
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
4.2	Tratamento recomendado	12
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA	14
5.1	Características gerais.....	14
5.2	Preços e custo da tecnologia	15
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	16
6.1	Caracterização dos estudos e participantes incluídos.....	17
6.2	Efeitos desejáveis	19
6.3	Efeitos indesejáveis	22
7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIAS	24
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	26
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	27
9.1	Resultados.....	32
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	34
10.1	Resultados	35
11	ACEITABILIDADE.....	37
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	37
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	37
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	40
15	CONSIDERAÇÕES FINAIS	41
16	PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	42
17	DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR.....	44
18	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	45
19	REFERÊNCIAS.....	46
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	50
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros.....	56
	APÊNDICE 3– Lista de estudos excluídos na elegibilidade	57
	APÊNDICE 4 – Características do estudo incluído	63
	APÊNDICE 5–Qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas	64
	APÊNDICE 6 – Resultados detalhados do estudo GRID	67
	APÊNDICE 7– Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos	73
	APÊNDICE 8- Curvas extraídas	74
	APÊNDICE 9 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e curvas de extrapolação para avaliação econômica	75
	APÊNDICE 10 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário	79
	APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica.....	82
	APÊNDICE 12 – Patentes.....	83

1 APRESENTAÇÃO

Este relatório refere-se à avaliação da recomendação do **regorafenibe para o tratamento de adultos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe**, no Sistema Único de Saúde (SUS), demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Essa é uma demanda advinda do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS). Os objetivos específicos do presente relatório são: avaliar a eficácia, a segurança, a custo-efetividade e o impacto orçamentário do regorafenibe para a referida população.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Regorafenibe.

Indicação: Adultos diagnosticados com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) e falha ao imatinibe e sunitinibe.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: Os tumores do estroma gastrointestinal (“gastrointestinal stromal tumors – GIST”) são um grupo molecularmente heterogêneo de neoplasias mesenquimais originadas no trato gastrointestinal, em qualquer de suas porções. As opções terapêuticas para o GIST em adultos incluem ressecção cirúrgica, radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico. As opções de tratamento variam de acordo com o estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico e com os grupos prognósticos. Parte dos pacientes podem apresentar falha aos tratamentos de primeira e segunda linhas com imatinibe e sunitinibe, respectivamente. Nesse contexto, o regorafenibe é um medicamento utilizado como tratamento de terceira linha para GIST após falha das terapias com imatinibe e sunitinibe. O uso desse inibidor de tirosina quinase foi associado, em estudo clínico, ao prolongamento da sobrevida livre de progressão em pacientes com GIST avançado, atuando sobre várias vias de sinalizações envolvidas na proliferação e sobrevivência celular tumoral.

Pergunta de pesquisa: Regorafenibe é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe, comparado com melhores cuidados de suporte ou placebo?

Síntese das evidências científicas: Foram identificadas duas publicações referentes a um ECR de fase III (GRID) nas quais o regorafenibe foi estudado em pacientes com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe. Nos estudos incluídos na revisão sistemática se demonstrou maior eficácia do tratamento com regorafenibe na taxa de sobrevida livre de progressão (SLP), em que a SLP mediana foi de 4,8 meses no grupo tratado com regorafenibe e 0,9 mês no grupo placebo (HR: 0,27, IC 95% 0,19-0,39; $p < 0,0001$). O efeito manteve-se em diferentes subpopulações de pacientes resistentes ao imatinibe e ao sunitinibe. Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida global (SG) entre os dois grupos (HR: 0,77, IC 95% 0,42-1,41; $p = 0,199$). Para o desfecho qualidade de vida relacionado à saúde houve uma diferença média estatisticamente significativa de -0,120 ($p = 0,001$) entre a linha de base e a primeira utilidade pós-progressão, considerando populações dos dois braços combinados. Não foram reportados resultados comparativos para qualidade de vida entre os tratamentos. Quanto à segurança, foram relatados eventos adversos relacionados ao medicamento em 98,5% (58,3% de grau 3 e 1,5% de grau 4) e 68,2% (7,6% de grau 3 e 1,5% de grau 4) dos pacientes no grupo regorafenibe e placebo, respectivamente.

Avaliação econômica: Uma análise de sobrevida particionada foi escolhida para avaliação de custo-efetividade do regorafenibe versus melhores cuidados de suporte (MCS), com horizonte temporal por toda a vida (*lifetime*). Nesta análise, observou-se que regorafenibe apresentou uma maior efetividade incremental em termos de AVAQ e AV ganhos (respectivamente, 0,36 e 0,44), porém esteve associado a um maior custo incremental (R\$ 129 mil), o que resultou em RCEI de R\$ 361 mil/AVAQ ganho e R\$ 297

mil/AV ganho; resultados estes acima do limiar de custo-efetividade estabelecido pela Conitec.

Análise de impacto orçamentário: No cenário atual foi considerado o uso dos MCS, enquanto no cenário alternativo avaliou-se a possibilidade de incorporação do regorafenibe + MCS. O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida, em conjunto com dados epidemiológicos, sendo em torno de 280 pacientes por ano. O *market share* utilizado no cenário alternativo 1 para o regorafenibe variou de 30% a 70% ao longo dos cinco anos. A incorporação do regorafenibe no SUS estaria associada a um incremento de R\$ 6 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 21 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 69 milhões em cinco anos.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram detectadas quatro tecnologias no horizonte tecnológico para o tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe e sunitinibe. São eles: Avapritinib, Cabozantinibe, Lenvatinibe e Sorafenibe, com diferentes mecanismos de ação, incluindo inibidores de tirosina quinase e antagonistas de receptor PDGF e VEGF. Apenas o Avapritinib possui registro sanitário na EMA e FDA em 2025. Nenhum foi recomendado ainda pelas agências de ATS.

Recomendações de agências internacionais de ATS: NICE, SMC e CDA-AMC recomendam o uso de regorafenibe para pacientes com GIST irrissecáveis ou recorrente/metastáticos, cujo tratamento com imatinibe e sunitinibe falharam previamente.

Considerações finais: De acordo com a evidência clínica avaliada demonstrou-se que o tratamento com regorafenibe pode ser preferível ao placebo. No entanto, a SG relativa não aumentou nestes estudos. Quanto à segurança, o perfil de toxicidade do regorafenibe é gerenciável, sendo a reação cutânea mão-pé e a hipertensão as mais comumente observadas. Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e do limiar alternativo de três vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o regorafenibe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto em média de 14 milhões de reais por ano poderia ser gerado.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 26/2025, para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, esteve aberta durante o período de 11 a 20 de março de 2025 e recebeu uma inscrição. Durante seu relato, a representante, que já havia feito uso de imatinibe e sunitinibe, e trocou para o regorafenibe após falha terapêutica, destacou o impacto positivo deste último medicamento em sua qualidade de vida e no controle da doença, destacando que já faz uso há sete anos e que tem uma boa resposta.

Discussão da Conitec na recomendação preliminar: Para a formulação da recomendação preliminar, o Comitê de Medicamentos trabalhou com informações provenientes de quatro fontes, da síntese de evidências clínicas resultantes de uma revisão da literatura médica, de dados econômicos de estudos de simulação da incorporação do tratamento com regorafenibe no Sistema Único de Saúde (SUS), de um relato de caso e da exposição de um especialista médico sobre a prática clínica no tratamento da doença. Da síntese de evidências depreendeu-se que o tratamento em curto prazo com regorafenibe estaria associado, em média, a um aumento de baixa magnitude na sobrevida livre de progressão, sem efeito na sobrevida global. Considerou-se, dessa forma, que o tratamento com regorafenibe teria em curto prazo, principalmente, um efeito estabilizador de doença, sem dados clínicos de longo prazo de utilização. Esse

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

entendimento foi corroborado pelo especialista médico, que também trouxe a informação de que o tratamento com regorafenibe estaria associado a um grau de priorização intermediário a baixo em função, entre outros aspectos, da modesta magnitude de efeito. Em contraponto, no relato de caso, a paciente relatou que vem fazendo uso em dose reduzida do regorafenibe há sete anos, com estabilização da doença, boa qualidade de vida e histórico de eventos adversos controláveis. Sobre os eventos adversos, o especialista médico informou que, na prática clínica, são muito comuns e que reduções de dose e interrupções ocorrem de forma frequente. Parte dos membros do Comitê entendeu que o relato de caso se tratava de uma excepcionalidade e que, em média, o efeito esperado na população seria mais modesto. Paralelamente, considerou-se que a relação de custo-efetividade obtida na comparação com os melhores cuidados de suporte não refletiria uma incorporação eficiente para o SUS e que se esperavam melhores propostas de preços, considerando ainda se tratar de um mercado monopolista. Dois dos membros do Comitê entenderam ter sido determinantes o relato de caso, com histórico de longa estabilização de doença metastática, e a lacuna terapêutica na terceira linha no SUS, uma necessidade não atendida, e emitiram recomendações favoráveis à incorporação da tecnologia. A outra parte dos membros concordou que, em média, os efeitos do tratamento seriam modestos e que a disponibilização do tratamento ao custo atual estaria associada à ineficiência do SUS, emitindo recomendação desfavorável.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do regorafenibe para adultos diagnosticados com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) e falha ao imatinibe e sunitinibe. Para essa recomendação, os membros reconheceram o benefício clínico, mas apontaram que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a uma elevada razão de custo-utilidade incremental e elevado impacto orçamentário para o SUS.

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

Os tumores do estroma gastrointestinal (“gastrointestinal stromal tumors – GIST”) são um grupo molecularmente heterogêneo de neoplasias mesenquimais originadas no trato gastrointestinal, em qualquer de suas porções (1). São neoplasias raras, tipicamente subepiteliais que compreendem vários subtipos molecularmente distintos de sarcomas que coletivamente representam os tumores mesenquimais mais comuns do trato gastrointestinal. Afetam, em 75% dos casos, o estômago e intestino delgado proximal, mas podem ocorrer em qualquer segmento do trato digestivo, como cólon, reto e apêndice. Os GIST extragastrointestinais são raros e podem se originar no omento, mesentério ou retroperitônio (2–4).

A maioria dos GIST expressa KIT (receptor transmembrana da tirosina quinase CD117; 95%), com aproximadamente 80% dos casos associados a mutação no gene que codifica a tirosina quinase do receptor KIT. Outros 5% a 10% dos GIST estão associados a mutações no gene que codifica o receptor alfa do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGFRA - *Platelet Derived Growth Factor Receptor- α*). Em cerca de 10% a 15% dos GIST não se identificam mutações KIT ou PDGFRA detectáveis. Os testes genéticos moleculares para identificar mutações KIT e/ou PDGFRA são úteis no diagnóstico e planejamento terapêutico (5).

MicroGIST são observados em até 20% dos indivíduos em séries de autópsias, mas sua história natural ainda não está clara e a maioria não evolui para um câncer abertamente progressivo com risco de vida (6). Os micro- e mini-GIST tem sido considerados como lesões precursoras para os GISTs maiores. Essas lesões foram identificadas e relatadas em até 30% dos indivíduos idosos, tendo características biológicas semelhantes aos GISTs maiores, mas tamanho <1 cm (micro-GIST) e 1–2 cm (Mini-GIST) e comportamento clínico indolente (7).

A incidência anual varia de 10 a 15 casos por milhão. A maioria dos casos ocorre em adultos (idade média de 60 a 65 anos), sem predominância de gênero (8).

Não há fatores de risco conhecidos para os GIST esporádicos (9). Entretanto, algumas síndromes hereditárias podem predispor à doença (10), a maioria das quais ocorre principalmente na população pediátrica. As principais síndromes são a Síndrome da tríade de Carney (11), a Síndrome de Carney-Stratakis (12) e a Neurofibromatose 1 (13).

4.2 Tratamento recomendado

As opções terapêuticas em adultos incluem ressecção cirúrgica, radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico. As opções de tratamento variam de acordo com o estadiamento da doença por ocasião do diagnóstico e com os grupos prognósticos (14).

No PCDT vigente se recomenda a terapia medicamentosa com mesilato de imatinibe abrangendo as seguintes hipóteses (15):

a) quimioterapia adjuvante, após o tratamento cirúrgico com ou sem ressecção microscópica completa do tumor primário, e

b) quimioterapia paliativa da doença avançada primariamente irressecável (que pode, ou não, tornar-se ressecável e operável) e da doença metastática ou recidivada.

Considerando o cenário da doença metastática ou recidivada, de interesse para esta análise, no PCDT vigente cita-se que “o aumento da dose-padrão (400 mg, duas vezes ao dia) pode ser prescrito se houver progressão da doença em pacientes com boa tolerância ao tratamento, ou seja, na ausência de reações adversas graves ao imatinibe”.

Há evidências de que continuar o tratamento com um inibidor de tirosina quinase (TKI), mesmo no caso de doença progressiva, pode retardar a progressão em vez de interrompê-lo (se nenhuma outra opção estiver disponível no momento), pelo menos em uma proporção de pacientes com uma progressão lenta. Portanto, manter ou reiniciar o tratamento com imatinibe (ao qual o paciente já foi exposto) e a continuação da terapia em andamento além da progressão são opções melhores do que a interrupção (4).

No caso de progressão confirmada ou rara intolerância ao imatinibe (após tentativas de controlar os efeitos colaterais por meio de aconselhamento especializado, explorando reduções de dose e interações que podem afetar os níveis plasmáticos do imatinibe), o tratamento padrão de segunda linha recomendado internacionalmente é o sunitinibe (4). Entretanto, atualmente não há recomendação no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal do Ministério da Saúde para uso de sunitinibe.

Contudo, parte dos pacientes ainda pode apresentar falha ao tratamento de segunda linha com sunitinibe. Nesse contexto, o regorafenibe é um medicamento que poderia ser utilizado como tratamento de terceira linha para GIST após falha das terapias com imatinibe e sunitinibe. O tratamento com regorafenibe poderá ser recomendado como opção de terceira linha no PCDT de Estroma Gastrointestinal caso se incorpore inicialmente o sunitinibe como tratamento de segunda linha.

O tratamento com regorafenibe foi associado, em estudo clínico, a uma maior eficácia que os melhores cuidados de suporte em prolongar a sobrevida livre de progressão em pacientes com GIST avançado, atuando sobre várias vias de sinalizações

envolvidas na proliferação e sobrevivência celular tumoral. Desse modo, é uma opção terapêutica importante para pacientes que esgotaram as alternativas anteriores (16).

Relatório preliminar

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

De acordo com a bula do medicamento (17), o regorafenibe “é um agente oral de desativação do tumor que bloqueia potently as multi proteínas quinases, inclusive quinases envolvidas na angiogênese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogênese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), metástase (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e imunidade tumoral (CSF1R). Particularmente, regorafenibe inibe KIT mutante, o maior promotor oncogênico em tumores estromais gastrintestinais e conseqüentemente, bloqueia a proliferação de células tumorais. Em estudos pré-clínicos, o tratamento com regorafenibe foi associado a atividade antitumoral potente em um amplo espectro de modelos tumorais, inclusive em modelos de tumor colorretal, estromal gastrintestinal e hepatocelular, o que é provavelmente mediado por seus efeitos antiangiogênico e antiproliferativo. Adicionalmente, regorafenibe reduziu os níveis de macrófagos associados ao tumor e mostrou efeito antimetastático *in vivo*. Os principais metabólitos humanos (M-2 e M-5) exibiram eficácia similar comparada ao regorafenibe nos modelos *in vitro* e *in vivo*”.

O **Quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica do regorafenibe.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do regorafenibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Regorafenibe
Apresentação	Comprimido revestido com 40 mg de regorafenibe em cartucho com 1 ou 3 frascos plásticos contendo 28 comprimidos revestidos cada
Detentores do registro	Em consulta ao site da Anvisa em julho de 2024, foi identificado um detentor de registro: BAYER® S.A.
Fabricantes	Em consulta ao site da Anvisa em abril de 2024, foram identificados dois locais de fabricação: ORION CORPORATION® (JOENSUUNKATU 7, SALO, FI 24100 – FINLÂNDIA; Embalagem primária e secundária) BAYER® AG (KAISER WILHELM ALLEE, 51368 - LEVERKUSEN – ALEMANHA; Processo produtivo completo)
Indicação aprovada na Anvisa	Tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe.
Indicação proposta	Adultos diagnosticados com tumor do estroma gastrintestinal (GIST) e falha ao imatinibe e sunitinibe.
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 160 mg de regorafenibe (4 comprimidos revestidos contendo 40 mg cada) ingeridos via oral uma vez ao dia durante 3 semanas de terapia, seguido de 1 semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas.
Patentes	PI0514715 (formulação; vigência prevista até 29/08/2025); BR112015004936 (formulação; vigência prevista até 05/09/2033)*

Fonte: Bula do medicamento (17). *Para mais informações, consultar o apêndice.

Na seqüência, outras informações sobre o medicamento são apresentadas (17).

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes do medicamento regorafenibe.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Advertências e precauções (descrição e detalhamento de cada situação estão disponíveis na bula do medicamento):

- Efeitos hepáticos
- Infecções
- Hemorragias
- Perfuração gastrointestinal e fístula
- Isquemia cardíaca e infarto
- Síndrome de Leucoencefalopatia Posterior Reversível
- Hipertensão arterial
- Dificuldade de cicatrização
- Toxicidade dermatológica
- Alterações em testes laboratoriais bioquímicos e metabólicos
- Gravidez, Lactação e Fertilidade
- Habilidade para dirigir veículos ou operar máquinas

Reações adversas: As reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 30\%$) em pacientes recebendo regorafenibe são dor, reação cutânea mão-pé, astenia/fadiga, diarreia, diminuição do apetite e da ingestão de alimentos, hipertensão e infecção.

Outras reações adversas muito comuns ($\geq 10\%$) incluem: trombocitopenia, anemia, infecção, diminuição do apetite e da ingestão de alimentos, hemorragia, hipertensão, disfonia, diarreia, estomatite, vômito, náusea, hiperbilirrubinemia, aumento das transaminases, reação cutânea mão-pé, erupção cutânea, astenia / fadiga, dor, febre, inflamação da mucosa, e perda de peso.

As reações mais graves em pacientes recebendo regorafenibe, para as quais foram reportados casos fatais, são lesão hepática grave, hemorragia, perfuração gastrointestinal e infecção.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG). Foram considerados, os menores preços de compras públicas. Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) em dezembro de 2024. O custo anual foi calculado, considerando a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas no quadro abaixo.

Quadro 2. Preços da tecnologia em avaliação.

Apresentação	Preço (comprimido) Máximo de Venda ao Governo (PMVG) 0%*	Custo anual de tratamento***	Preço (comprimido) praticado em compras públicas (SIASG)**	Custo anual de tratamento***
REGORAFENIBE, CONCENTRAÇÃO:40 MG (comprimido)	R\$ 149,59	R\$ 163.801,05	R\$ 140,00	R\$ 153.300,00

Fonte: Elaboração própria com base no Banco de Preços em Saúde e na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. **Notas:**

*Tabela CMED, consulta em dezembro de 2024 (preço para 84 comprimidos revestidos: R\$ 12.565,70). Neste relatório considerou-se PMVG 0% pois o regorafenibe está presente na lista do CONVÊNIO ICMS 162/94, que autoriza os Estados e o Distrito Federal a conceder isenção do ICMS nas operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer citados no referido convênio.

Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em 11/12/2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado. *Posologia: A dose recomendada é de 160 mg de regorafenibe (4 comprimidos revestidos contendo 40 mg de regorafenibe cada) ingeridos por via oral uma vez ao dia durante 3 semanas de terapia, seguido de 1 semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas. Exemplo de cálculo de custo anual para preço de compras públicas: considerando o custo de

R\$140,00 cada unidade de 40mg, multiplicou-se o valor por 4 unidades/dia (160mg), por 21 dias por ciclo (ciclo de 4 semanas: 3 em tratamento, 1 de intervalo) = R\$ 11.760. Em seguida ajustou-se para anual: R\$ 11.760 x (365/28) = R\$ 153.300.

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para a elaboração desse parecer técnico-científico (PTC) se buscou responder à pergunta “Regorafenibe é mais eficaz e seguro no tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe, comparado aos melhores cuidados suporte ou placebo?”. A pergunta de pesquisa foi elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentado no **Quadro 3**. A metodologia utilizada na elaboração do PTC é apresentada no Apêndice 1. O processo de seleção dos estudos e a relação de estudos excluídos na elegibilidade são apresentados nos Apêndices 2 e 3, respectivamente. Optou-se por incluir o sunitinibe na pergunta de pesquisa porque, apesar de não constar atualmente no PCDT do Estroma Gastrointestinal uma recomendação para a utilização desse tratamento, esse medicamento será avaliado paralelamente pela Conitec para inclusão em segunda linha após falha ao tratamento com imatinibe.

Quadro 3. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe e sunitinibe* (3ª linha de tratamento)
Intervenção	Regorafenibe
Comparador	Melhores cuidados de suporte ou placebo
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<u>Primários:</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Taxa de controle da doença Taxa de resposta objetiva <u>Secundários:</u> Qualidade de vida relacionada à saúde Evento adverso grave ^a
Tipo de estudo (<i>Studytype</i>)	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3.

Fonte: Elaboração própria. **Notas:** * Sunitinibe foi incluído porque será avaliado pela Conitec para inclusão em segunda linha, mas não há recomendação para tratamento com sunitinibe no PCDT de Tumor Estromal Gastrointestinal atualmente. a - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

Legenda: GIST: tumor estromal gastrointestinal, do inglês *gastrointestinal stromal tumors*.

Foram identificadas duas publicações referentes a um ECR de fase III (GRID) (16,18) elegíveis à pergunta de pesquisa deste PTC, nas quais se avaliou o regorafenibe para a população com GIST avançado ou metastático, após falha tratamentos prévios com imatinibe e sunitinibe (Apêndice 4).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Todas as revisões sistemáticas recuperadas apresentaram qualidade metodológica baixa ou criticamente baixa (AMSTAR-2, Apêndice 5) e por isso seus resultados não foram analisados. Dessa forma, a síntese e análise do ECR GRID foi realizada pelos autores deste PTC e é apresentada na sequência.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

No estudo GRID se avaliou o tratamento com regorafenibe, após falha ao imatinibe (por progressão ou intolerância) e sunitinibe (por progressão) na população com GIST avançado ou metastático. A publicação de Demetri *et al.* (2013) (16) se refere ao estudo multicêntrico em que se avaliou a eficácia do tratamento com regorafenibe versus placebo por meio dos desfechos de sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), taxa de controle da doença (TCD) e taxa de resposta objetiva (TRO). A publicação de Poole *et al.* (2015) (18) refere-se à avaliação do tratamento com regorafenibe para o desfecho de qualidade de vida relacionado à saúde (QVRS) na população alvo deste relatório. O resumo das características do estudo pode ser consultado no Apêndice 4.

A população total (estudo multicêntrico) avaliada foi de adultos de ambos os sexos diagnosticados com tumores estromais gastrointestinais (GIST) avançados ou metastáticos, tratados previamente com imatinibe e sunitinibe. Os principais critérios de inclusão adicionais foram os seguintes: pelo menos uma lesão mensurável na tomografia computadorizada ou ressonância magnética; resolução de todos os efeitos tóxicos do tratamento anterior para grau 1 ou menos; funções hematológica, hepática, cardíaca e renal adequadas; e desempenho funcional no *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 ou 1.

Todos os pacientes também receberam os melhores cuidados de suporte (definidos como qualquer método para preservar o conforto e a dignidade do paciente, excluindo terapia antineoplásica específica da doença, como terapia com inibidores de tirosina quinase (TKI) que não seja o medicamento do estudo, quimioterapia, radioterapia ou intervenção cirúrgica).

Os pacientes poderiam ter recebido outras terapias sistêmicas, incluindo agentes em investigação, exceto quaisquer inibidores de VEGFR que não o sunitinibe. A progressão da doença foi determinada pela avaliação radiológica do tumor usando tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RM) de acordo com os critérios modificados de avaliação de resposta específica em tumores sólidos (RECIST) 1.1.

Os participantes foram randomizados em uma proporção de 2:1 para receber regorafenibe (160 mg ao dia, por via oral, durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas) ou placebo. A administração cega do medicamento do estudo foi

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

continuada até a progressão da doença, ocorrência de toxicidade inaceitável ou retirada do paciente do estudo.

No caso de progressão do tumor, a designação do tratamento poderia ser revelada (quebra de cegamento do estudo). Pacientes originalmente designados para o braço placebo puderam optar por receber regorafenibe, e pacientes originalmente designados para o braço regorafenibe puderam continuar a recebê-lo, ambos a critério do investigador.

As características dos pacientes na linha de base do estudo de Demetri *et al.* (2013) estão descritas abaixo (**Quadro 4**). O tempo de acompanhamento mediano do estudo controlado randomizado foi de aproximadamente 12 meses. A análise final foi feita quando os critérios pré-determinados de 144 eventos da SLP foram alcançados: 60,9% e 95,5% entre os pacientes do grupo regorafenibe e placebo, respectivamente. Durante o período duplo-cego, 28,6% dos pacientes no grupo regorafenibe versus 10,6% dos pacientes no grupo placebo descontinuaram o tratamento do estudo. A razão mais comum para o término do tratamento do estudo foi a progressão da doença confirmada radiologicamente.

Quadro 4. Caracterização dos participantes do estudo incluído.

		Regorafenibe (n=133)	Placebo (n=66)	Total (n = 199)
Idade, mediana em anos (amplitude)		60 (18–82)	61 (25–87)	60 (18–87)
Sexo, n (%)	Masculino	85 (63,9)	42 (63,6)	127 (63,8)
	Feminino	48 (36,1)	24 (36,4)	72 (36,2)
Raça, n (%)	Branco	90 (67,7)	45 (68,2)	135 (67,8)
	Negro ou afro-americano	0	1 (1,5)	1 (0,5)
	Asiático	34 (25,6)	16 (24,2)	50 (25,1)
	Não relatado	9 (6,8)	4 (6,1)	13 (6,5)
Desempenho funcional ECOG, n (%)	0	73 (54,9)	37 (56,1)	110 (55,3)
	1	60 (45,1)	29 (43,9)	89 (44,7)
Terapia anticâncer sistêmica anterior, n (%)	2 linhas	74 (55,6)	39 (59,1)	113 (56,8)
	>2 linhas	59 (44,4)	27 (40,9)	86 (43,2)
Duração da terapia anterior com imatinibe, n (%)	≤6 meses	18 (13,5)	4 (6,1)	22 (11,1)
	6–18 meses	26 (19,5)	7 (10,6)	33 (16,6)
	>18 meses	89 (66,9)	55 (83,3)	144 (72,4)

Fonte: traduzido de Demetri *et al.* 2013 (16). **Legenda:** ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

6.2 Efeitos desejáveis

Aqui são resumidos os principais achados para os efeitos desejáveis, a saber: sobrevida livre de progressão (SLP), sobrevida global (SG), taxa de controle da doença (TCD: definida como taxa de resposta completa ou resposta parcial mais doença estável, com duração de pelo menos 12 semanas), taxa de resposta objetiva (TRO) e qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS). Resultados mais detalhados do estudo GRID são apresentados no Apêndice 6.

O tratamento com regorafenibe foi mais eficaz que o placebo em relação ao desfecho primário SLP (taxa de risco [*hazard ratio* – HR] 0,27 IC 95% 0,19 a 0,39; $p < 0,0001$), de acordo com a avaliação de um comitê central independente de avaliação. A SLP mediana foi de 4,8 meses no grupo de regorafenibe (IIQ 1,4 a 9,2) e de 0,9 meses no grupo de placebo (IIQ 0,9 a 1,8) com diferença absoluta de 3,9 meses. As taxas de SLP aos 3 e 6 meses foram de 60% e 38%, respectivamente, para o regorafenibe, e de 11% e 0%, respectivamente, para o placebo.

Não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os grupos que receberam regorafenibe e placebo (HR 0,77 IC 95% 0,42 a 1,41; $p = 0,199$). É importante ressaltar que, como mencionado anteriormente, após a progressão, os pacientes que receberam placebo poderiam passar a serem tratados com regorafenibe. Dessa forma, do grupo placebo 56 pacientes (85%) migraram para receber regorafenibe após a progressão e 33 (50%) ainda estavam recebendo ao final do estudo.

Em relação à atividade antitumoral, nenhum paciente em nenhum dos grupos apresentou uma resposta completa e a TRO foi de 4,5% e 1,5%, para os participantes dos grupos regorafenibe e placebo, respectivamente. A TCD foi de 52,6% e 9,1% para os grupos regorafenibe e placebo, respectivamente. Os autores não apresentaram testes de comparação entre essas proporções, mas o número de respostas objetivas foi numericamente maior no grupo que recebeu regorafenibe.

O impacto das variáveis da linha de base no efeito do tratamento foi analisado usando um modelo de riscos proporcionais de Cox. O efeito do tratamento com regorafenibe na SLP foi observado também em pacientes cujos tumores apresentavam as duas mutações primárias mais comuns do KIT (mutação do éxon 11, HR 0,212, IC 95% 0,098–0,458, $n = 51$; mutação do éxon 9, HR 0,239, IC 95% 0,065–0,876, $n = 15$).

A título de informação, sabe-se que deleções no KIT éxon 11 podem estar associadas a um maior risco de recaída, dependendo do tratamento em questão (19). Em um estudo avaliando sunitinibe, observou-se que a SLP foi maior naqueles pacientes com mutação no éxon 9 quando comparado com pacientes com mutação no éxon 11 (5).

O resumo desses resultados está descrito no Erro! Fonte de referência não encontrada..

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 5. Desfechos primários reportados na evidência disponível para regorafenibe (estudo GRID).

Desfecho	Regorafenibe+ cuidados de suporte (IC 95%)	Placebo + cuidados de suporte (n)	Estimativa comparativa (IC 95%; valor-p)
Sobrevida livre de progressão (SLP), mediana ^a (ITT)	4,8 meses (4,1 a 5,8) - n = 133	0,9 meses (0,9 a 1,1) - n = 66	HR 0,27 (IC 95% 0,19 a 0,39; p<0,0001)
Sobrevida global (SG), mediana ^a (ITT)	Não alcançada	Não alcançada	HR 0,77 (IC 95% 0,42 a 1,41; p=0,199)
Taxa de resposta Objetiva (TRO) ^a (ITT)	4,5% (n = 133)	1,5% (n = 66)	RR 2,98 (0,37-24,23); p = 0,31*
Taxa de controle da doença (TCD) ^b (ITT)	52,6% (n = 133)	9,1% (n = 66)	RR 5,79 (2,65-12,63); p < 0,0001*

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** a - Período de até 12 meses; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confiança; ITT: intenção de tratar; n = número de participantes avaliados; NR: não reportado; RR: risco relativo. **Nota:** *dado calculado pelos autores do PTC, com base no número de eventos e participantes, uma vez que o estudo não reportou dado estatístico.

Para a avaliação exploratória da qualidade de vida, avaliada na publicação de Poole *et al.*, 2015(18), a partir do conjunto de dados combinados (independentemente da alocação de tratamento no ensaio GRID), a pontuação média do índice EQ-5D no início do estudo foi de 0,769 (\pm desvio-padrão 0,226). Não houve diferenças significativas entre os grupos na linha de base (regorafenibe + MCS: 0,779 \pm 0,240 vs placebo + MCS: 0,751 \pm 0,195; p=0,437).

No modelo de regressão linear, observou-se que no grupo que utilizou regorafenibe identificou-se, entre o estado livre de progressão e o estado pós-progressão, melhora na qualidade de vida pelo instrumento EQ-5D-3L (diferença de -0,041, sem significância estatística [p=0,051]). A utilidade média para indivíduos após a segunda progressão da doença (P2) foi significativamente maior (diferença de -0,231; p<0,001). A avaliação dos domínios descritivos pelo instrumento EQ-5D-3L revelou discreta melhora no estado pós primeira progressão e sem diferença estatística significativa. No entanto, no estado pós segunda progressão foi identificada significativa melhora da qualidade de vida (**Quadro 6**).

Quadro 6. Desfechos secundários reportados (estudo GRID).

Desfecho	Estimativa comparativa (valor-p)
Qualidade de vida - Diferença desde o baseline até a primeira progressão (teste t pareado)	-0,120 (p= 0,001)
Qualidade de vida - Diferença desde o baseline até a primeira progressão (regressão)	-0,041 (sem significância estatística; p=0,051).
Qualidade de vida - Diferença desde o baseline até a segunda progressão (regressão)	-0,231 (p<0,001)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** IC: intervalo de confiança; n = número de participantes avaliados.

6.3 Efeitos indesejáveis

Aqui resumimos os principais achados para efeitos indesejáveis, neste caso eventos adversos relacionados ao medicamento e eventos adversos de grau ≥ 3 .

Eventos adversos relacionados ao medicamento

Quanto à segurança, foram relatados no ECR (GRID) (16) eventos adversos relacionados ao medicamento em 98,5% e 68,2% dos pacientes no grupo regorafenibe e placebo, respectivamente (**Quadro 7**). Os eventos adversos mais comuns relacionados ao uso de regorafenibe foram reação cutânea mão-pé; hipertensão e diarreia.

Quadro 7. Eventos adversos relacionados a medicamentos em $\geq 10\%$ dos pacientes durante o período de tratamento duplo-cego do estudo GRID.

Eventos adversos	Regorafenibe			Placebo		
	Qualquer grau - n (%)	Grau 3 - n (%)	Grau 4 - n (%)	Qualquer grau - n (%)	Grau 3 - n (%)	Grau 4 - n (%)
Qualquer evento	130 (98,5)	77 (58,3)	2 (1,5)	45 (68,2)	5 (7,6)	1 (1,5)
Reação cutânea mão-pé	74 (56,1)	26 (19,7)	0	9 (13,6)	0	0
Hipertensão	64 (48,5)	30 (22,7)	1 (0,8)	11 (16,7)	2 (3,0)	0
Diarreia	53 (40,2)	7 (5,3)	0	3 (4,5)	0	0
Fadiga	51 (38,6)	3 (2,3)	0	18 (27,3)	0	0
Mucosite oral	50 (37,9)	2 (1,5)	0	5 (7,6)	1 (1,5)	0
Alopecia	31 (23,5)	2 (1,5)	0	1 (1,5)	0	0
Rouquidão	29 (22,0)	0	0	3 (4,5)	0	0
Anorexia	27 (20,5)	0	0	5 (7,6)	0	0
Erupção cutânea, maculopapular	24 (18,2)	3 (2,3)	0	2 (3,0)	0	0
Náusea	21 (15,9)	1 (0,8)	0	6 (9,1)	1 (1,5)	0
Constipação	20 (15,2)	1 (0,8)	0	4 (6,1)	0	0
Mialgia	18 (13,6)	1 (0,8)	0	6 (9,1)	0	0
Alteração de voz	14 (10,6)	0	0	2 (3,0)	0	0

Fonte: Traduzido de Demetri *et al.* 2013 (16).

Pelo menos um evento adverso grau ≥ 3

A gravidade dos eventos adversos foi avaliada pelos investigadores usando o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.0. Segundo a ferramenta, os eventos adversos de grau 3 seriam os severos ou clinicamente significativos, mas não imediatamente com risco de vida, hospitalização ou prolongamento de internação indicada, limitando o autocuidado das atividades do dia a dia. O grau 4 corresponde a consequências com risco de vida e intervenção urgente indicada. E o grau 5 seria morte relacionada a evento adverso.

Eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados ao medicamento foram relatados em 61,4% dos pacientes tratados com regorafenibe e 13,6% dos pacientes que receberam placebo. Os eventos adversos de grau 3 ou superior mais comuns relacionados ao regorafenibe foram hipertensão (23,5%), reação cutânea mão-pé (19,7%) e diarreia (5,3%).

Eventos adversos graves (grau 3, 4 e 5) foram relatados em 28,8% e 21,2% dos pacientes no grupo regorafenibe e placebo, respectivamente, durante a fase duplo-cega. A incidência de eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento foi semelhante entre os grupos (6,1%, para ambos), indicando que os eventos adversos foram amplamente controláveis pela modificação da dose sem a necessidade de interromper o tratamento na maioria dos casos.

Eventos adversos de grau 5 foram relatados em 5,3% e 4,5% dos participantes do grupo regorafenibe e placebo, respectivamente. Em três pacientes, os eventos adversos de grau 5 foram considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento: dois (1,5%) no grupo regorafenibe (parada cardíaca e insuficiência hepática) e um (1,5%) no grupo placebo (fadiga).

As diferenças de risco para a incidência de eventos adversos de qualquer grau e grau 3 ou maior são apresentadas na **Quadro 8**.

Quadro 8. Diferença na incidência de eventos adversos reportados no estudo GRID.

Desfecho	Regorafenibe (I%)	Placebo (%)	Estimativa comparativa (IC 95%)
Primários			
Pacientes com eventos adversos de grau ≥ 3 (PP) ^a	81 (61,4)	9 (13,6)	RR 4,47 (IC95% 2,40-8,32; p<0,001).
Secundários			
Pacientes com eventos adversos de qualquer grau (PP) ^a	130 (98,5)	45 (68,2)	RR 1,43 (IC95% 1,21 - 1,69; p<0,001).

Fonte: elaboração própria. Legenda: a - Período de até 12 meses; NR – Não reportado; calculado pelos autores do PTC; IC: intervalo de confiança; PP: por protocolo; RR risco relativo.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIAS

A certeza da evidência foi avaliada utilizando a ferramenta *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) (20). De maneira geral, a certeza da evidência do ensaio clínico GRID variou entre alta a moderada. A certeza da evidência do ensaio clínico foi classificada como alta e moderada (**Quadro 9**) para respectivamente os desfechos críticos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, e moderada para outros desfechos avaliados (taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença). Entende-se que o ensaio clínico randomizado, no geral, apresentou baixo risco de viés. Detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no **Apêndice 7**.

Relatório preliminar

Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência para a evidência disponível.

No dos estudos	Avaliação da certeza						Impacto	Certeza	Importância
	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de progressão (SLP)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	não grave	Nenhum	O tratamento com regorafenibe foi mais eficaz do que o placebo em relação ao desfecho primário SLP (HR 0,27 IC 95% 0,19 a 0,39; p<0,0001)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
Sobrevida global (SG)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ¹	Nenhum	Não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os grupos regorafenibe e placebo (HR 0,77 IC 95% 0,42 a 1,41; p=0,199).	⊕⊕⊕○ Moderada	CRÍTICO
Taxa de Resposta Objetiva (TRO)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ¹	Nenhum	A taxa de resposta objetiva (TRO) foi de 4,5% e 1,5%, para os participantes dos grupos regorafenibe e placebo, respectivamente (RR 2,98 (0,37-24,23); p = 0,31).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE
Taxa de controle da doença (TCD)									
1	ensaio clínico randomizado	não grave	não grave	não grave	grave ²	Nenhum	A taxa de controle da doença (TCD) clinicamente mais significativa (definida como taxa de resposta completa ou resposta parcial mais doença estável com duração de pelo menos 12 semanas) foi de 52,6% e 9,1% para os grupos regorafenibe e placebo, respectivamente (RR 5,79 (2,65-12,63); p < 0,0001).	⊕⊕⊕○ Moderada	IMPORTANTE

Legenda: HR: Hazard ratio, IC: Intervalo de confiança; QVRS: Qualidade de vida relacionada à saúde; RR: risco relativo; SG: Sobrevida global; SLP: Sobrevida livre de progressão; TCD: Taxa de controle da doença.; TRO: Taxa de resposta objetiva

Explicação: ¹ intervalo de confiança contempla o efeito nulo; ² intervalo de confiança amplo, com pequeno número amostral.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Pela análise do estudo incluído neste parecer se observou, após tratamento com regorafenibe por 1 ano, um aumento relativo significativo na SLP em pacientes com GIST avançado, após a falha do tratamento com imatinibe e sunitinibe. A SLP mediana foi de 4,8 meses no grupo que recebeu regorafenibe em comparação com o grupo placebo, de 0,9 meses (HR: 0,27, IC 95% 0,19-0,39; $p < 0,0001$). Não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os dois grupos (HR: 0,77; IC 95% 0,42-1,41; $p = 0,199$). Também se relataram, após tratamento com regorafenibe, taxas de resposta parcial de 4,5%, doença estável de 71,4% e de controle de doença de 52,6%. No entanto, nenhum paciente apresentou uma resposta completa.

Quanto à qualidade de vida, a avaliação dos domínios descritivos pelo instrumento EQ-5D-3L também revelou melhora no estado pós primeira progressão ($p = 0,001$). No entanto, é necessária cautela na avaliação deste resultado, uma vez que não foram reportados comparativos para este desfecho.

Em relação aos desfechos de segurança, hipertensão, reação cutânea mão-pé e hipofosfatemia foram os eventos adversos mais comuns em pacientes tratados com regorafenibe. Outros eventos adversos observados foram fadiga e diarreia. Estudos também sugerem o monitoramento dos testes de função hepática devido à toxicidade hepática associada ao regorafenibe. Os ajustes de dose podem ser cruciais durante a terapia para melhorar a tolerabilidade do medicamento.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O desenho do estudo seguiu premissas das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (21). Com a finalidade de aumentar a transparência do estudo proposto, os principais aspectos foram sumarizados conforme o *checklist Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Task Force Report* (22), como apresentado a seguir.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe e sunitinibe (3ª linha de tratamento)
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde
Intervenção	Regorafenibe + melhores cuidados de suporte
Comparador	Melhores cuidados de suporte
Horizonte temporal	10 anos (<i>Lifetime</i>).
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Modelo escolhido	Sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise univariada determinística e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensibility Assessment – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

População-alvo

Foram avaliados adultos com GIST avançado ou metastático com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe e sunitinibe (3ª linha de tratamento). A idade de entrada no modelo foi de 60 anos, conforme idade mediana observada na população do ensaio clínico (16).

Intervenções e comparadores

O medicamento regorafenibe foi avaliado como intervenção, sendo comparado com melhores cuidados de suporte (MCS). Conforme apresentado no estudo de Demetri *et al.*, 2013 (16), os pacientes dos dois braços receberiam os MCS, sendo estes definidos como qualquer método para preservar o conforto e a dignidade do paciente (excluindo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

terapia antineoplásica específica da doença, quimioterapia, radioterapia ou intervenção cirúrgica).

Modelo econômico

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU), visto que este é um modelo comumente utilizado para determinar a razão de custo-efetividade de terapias oncológicas. As informações referentes a estes desfechos foram coletadas a partir da literatura e síntese apresentada no PTC.

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na figura abaixo, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, pós-progressão e óbito.

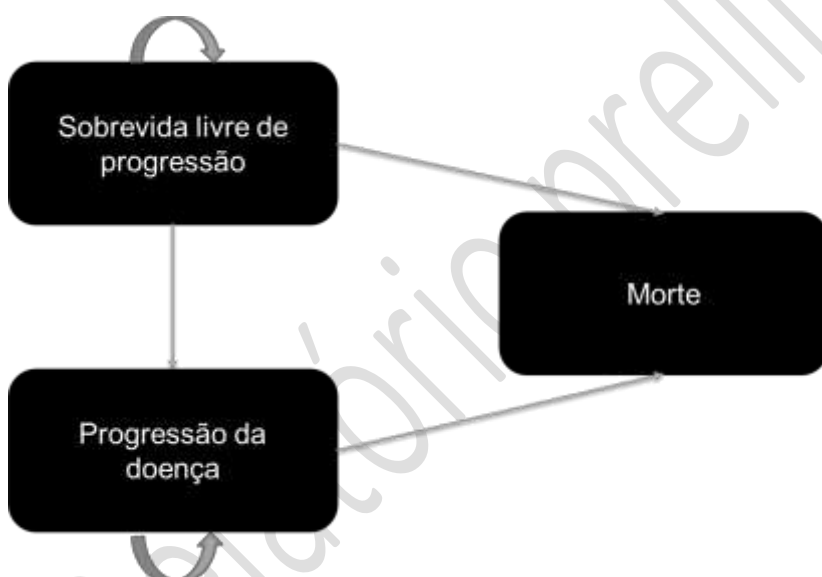


Figura 1. Modelo de sobrevida particionada.

Fonte: elaboração própria.

A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de SG e SLP foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier do estudo primário (apêndice 8) através da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6). Para a comparação entre regorafenibe *versus* MCS, as curvas de SLP e SG de regorafenibe *versus* placebo foram extraídas a partir do estudo pivotal (16).

Para SLP, consideraram-se as curvas de Kaplan-Meier, observando-se que a mediana foi alcançada para ambas as alternativas. Para o braço placebo, no gráfico de Kaplan-Meier se apresentaram os dados de seguimento de todos os pacientes até a

progressão. Dessa forma, para essa curva não houve necessidade de extrapolação (ou seja, para SLP, apenas a curva do braço do regorafenibe foi extrapolada).

Por outro lado, para morte, considerando-se as estimativas de Kaplan-Meier do tempo de sobrevivência global para os dois braços (isto é, regorafenibe e MCS), houve necessidade de extrapolação.

Dessa forma, como parte dos pacientes ainda não apresentavam progressão (apenas no braço do regorafenibe) ou estavam vivos (ambos os braços), houve a necessidade de extrapolação dessas curvas.

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos (através da digitalização no *software WebPlotDigitizer*), utilizando o *software RStudio* e R 3.3.0 (Apêndice 9). Em seguida, as sobrevivências foram extrapoladas por meio das distribuições exponencial, Weibull, lognormal, loglogística, e gompertz, para cada população e tecnologia avaliada. A adequação das curvas se deu por meio de inspeção visual primeiramente, seguida de teste AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva, sendo que em caso de discordância entre AIC e BIC, BIC foi preponderante.

Para a curva de SLP do braço do regorafenibe, a distribuição loglogística foi selecionada. Para as curvas de SG, a distribuição exponencial foi selecionada para ambas as alternativas para extrapolação dos dados.

Para as análises de sensibilidade, as curvas do comparador foram estimadas a partir do intervalo de confiança disponibilizado no estudo para cada desfecho (SLP 0,19-0,39; SG 0,42-1,41; valores probabilísticos gerados a partir de distribuição lognormal) (16).

Perspectiva, contexto, ciclo, horizonte temporal e dados de utilidade

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

O ciclo considerado foi mensal, e o horizonte temporal foi de 10 anos (correspondendo a *lifetime*). Destaca-se que após cinco anos, mais de ~85% das pessoas já haviam morrido. Além disso, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% (min 0%; max 10%), para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de avaliação econômica (AE) do Ministério da Saúde (MS).

Os desfechos avaliados para medir a efetividade das tecnologias foram anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida (AV).

Em relação aos valores de utilidade, estes foram obtidos do estudo de Poole *et al.*, 2015 (18). O valor de utilidade do estado SLP foi de 0,77 (mín 0,72; máx 0,81; distribuição beta) e a do estado pós-progressão foi de 0,65 (mín 0,57; máx 0,72; distribuição beta). Esses dados utilizados foram provenientes do estudo pivotal. Por se

tratar de um estudo multicêntrico em diferentes países, não foi possível a realização de ajuste de parâmetros de utilidade para a população brasileira por meio de fator multiplicador (23).

Estimativa de recursos e custos

Foram considerados os custos médicos diretos nos estados sobrevida livre de progressão e pós-progressão.

No estado sobrevida livre de progressão foram considerados os custos de cada intervenção em avaliação.

Para o regorafenibe foram consideradas as recomendações posológicas apresentadas em bula. O custo foi obtido no Banco de Preço em Saúde, SIASG, últimos 18 meses (data da consulta em 11 de dezembro de 2024), compras administrativas, sendo selecionado o menor valor identificado.

Para o grupo MCS, não foram considerados custos de medicamentos. Como mencionado, os pacientes dos dois braços também receberiam os MCS, sendo estes definidos como qualquer método para preservar o conforto e a dignidade do paciente (excluindo terapia antineoplásica específica da doença, quimioterapia, radioterapia ou intervenção cirúrgica). Pelo fato dos MCS terem sido aplicados em ambos os braços, e estes não terem sido relacionados a terapias específicas, o modelo nesse estado de saúde (SLP) não considerou estes custos.

Ainda nesse estado foram considerados custos com eventos adversos graves (grau 3 ou 4). O dado de incidência de eventos graves do estudo Demetri, 2013 (16) (59% para o grupo regorafenibe e 9% para o grupo placebo, ao longo de 52 semanas) foi convertido para mensal (regorafenibe: 7%, min 6%, max 9%; placebo: 1%, min 0,5%, max 1,5%). Nesses casos, considerou-se o uso do procedimento 03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO.

Para o estado pós progressão, foram considerados os custos relacionados aos MCS e de complicação da doença. Como MCS neste estado de saúde, foram considerados o uso do procedimento 03.04.02.031-1 - QUIMIOTERAPIA DO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL AVANÇADO e/ou quimioterapia paliativa (proporção respectivamente de 42% e 58%). O pressuposto de tratamento em quarta linha para GIST se baseou no estudo de Toulmonde *et al.*, 2023 (23).

Para os dois estados de saúde ainda foram considerados custos de acompanhamento, sendo estes relacionados com consulta médica, exames de imagem e laboratoriais e outros. O racional seguiu as recomendações atuais do PCDT de GIST que está vigente e recursos consumidos por meio de consulta no DATASUS.

No APÊNDICE 10 estão sumarizados os preços e custos por ciclo (mensal) para os estados de saúde livre de progressão e pós-progressão.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em dezembro de 2024. Conversões não foram realizadas.

Heterogeneidade e efeitos distributivos, caracterização da incerteza e validação

Para análise de sensibilidade probabilística foram realizadas 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (PSA). Os resultados foram expressos em gráficos de dispersão.

Uma análise de sensibilidade determinística univariada foi realizada, na qual foram variados os parâmetros (progressão, EA, acompanhamento, taxa de desconto, valores de utilidade e custos) adotados no modelo, a fim de verificar as mudanças na RCEI final (gráfico de tornado).

Para ambas as análises, as variáveis, assim como valores mínimos e máximos, foram apresentados ao longo do texto. Destaca-se que nos custos obtidos por meio da tabela SIGTAP aplicou-se o fator de correção de 2,8 para os valores máximos.

Não foram realizadas análises de heterogeneidade, considerando subgrupos ou populações prioritárias devido à falta de evidência para possíveis subpopulações.

Uma validação externa foi realizada, pela busca na literatura de estudos de custo-efetividade avaliando a tecnologia em questão para a indicação proposta.

Pressupostos do modelo

Como em todo modelo econômico, foi necessário utilizar alguns pressupostos que podem representar limitações à validade externa da análise. Em resumo:

- Os dados de SLP e SG foram obtidos a partir de um único ECR (multicêntrico);
- Apenas uma publicação completa foi identificada com dados de SG disponíveis, os quais ainda eram imaturos, de modo que uma extrapolação se fez necessária;
- A sobrevida global do braço comparador foi extrapolada a partir da curva do placebo, a qual apresentava confundidores. Isto é, em caso de progressão tumoral, o tratamento atribuído poderia ser revelado (quebra de cegamento), e

aqueles pacientes inicialmente designados ao grupo placebo teriam a opção de receber regorafenibe em seguimento aberto.

- No estado de sobrevida livre de progressão foram considerados apenas os custos dos medicamentos, eventos adversos graves e de acompanhamento, por entender que os demais custos seriam semelhantes para todos os braços, e por consequência não teriam um impacto representativo no resultado;
- Dados de qualidade de vida e outros desfechos foram obtidos a partir de estudos internacionais, devido a indisponibilidade de dados nacionais.

9.1 Resultados

Os resultados do caso-base da comparação entre regorafenibe versus placebo estão apresentados a seguir. Observou-se que regorafenibe apresentou uma maior efetividade incremental, em termos de AVAQ e AV, porém esteve associado a um maior custo incremental, o que resultou em uma razão de custo-efetividade incremental de aproximadamente R\$ 361 mil e R\$ 297 mil por unidade de desfecho ganho, respectivamente.

Tabela 1. Análise de custo-efetividade (caso-base).

Comparadores	Custos	AVAQ	AV
MCS	R\$ 26.106,43	1,22	1,87
Regorafenibe + MCS	R\$ 156.072,15	1,58	2,30
Incremental	R\$ 129.965,72	0,36	0,44
RCEI		R\$ 361.200,90	R\$ 297.166,15

Fonte: Elaboração própria. **Legenda:** AVAQ: ano de vida ajustado pela qualidade; AV: ano de vida; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariada, as variáveis do modelo que mais impactaram nos resultados foram os custos do regorafenibe e a taxa de desconto, conforme apresentado na sequência. Destaca-se que, utilizando o valor máximo do regorafenibe (preço equivalente à média ponderada BPS), a RCEI foi de R\$ 450 mil/AVAQ ganho).



Figura 2. Análise de sensibilidade univariada (desfecho AVAQ).

Fonte: elaboração própria.

Os resultados das análises probabilísticas corroboram com o das análises principais, de modo que para a maioria das iterações (88%) regorafenibe foi associado a um maior custo e efetividade incrementais (APÊNDICE 11). Além disso, em 1% das iterações observou-se uma RCEI abaixo do limiar alternativo de custo-efetividade de três vezes o valor de referência (três vezes o valor de referência de 40 mil reais por AVAQ ganho; e 0% abaixo do limiar do valor de referência) recomendado pela Conitec para doenças graves (recomendações finais após avaliação da consulta pública nº 41/2022 e audiência pública nº 02/2022).

Seria necessária uma redução de aproximadamente 65% sobre o preço do regorafenibe para o alcance do limiar alternativo de custo-efetividade de três vezes o valor de referência.

Ademais, na etapa de validação externa, uma publicação completa foi identificada (24), tendo sido conduzida na Alemanha, avaliando regorafenibe *versus* imatinibe como terceira linha de tratamento de GIST. Para o braço do regorafenibe foram obtidos 2,5 AV e 1,7 AVAQ (custo de 22 mil euros), representando respectivamente 0,6 e 0,4 de incremento (8 mil euros) na comparação com imatinibe, gerando uma RCEI de 14 e 21 mil euros por AV e AVAQ ganhos, respectivamente. Diversas limitações foram apontadas pelos autores, incluindo: impossibilidade de comparação direta e necessidade de comparação indireta (método de Bucher), confundidores presentes nos ECR dos medicamentos (parte dos pacientes do grupo placebo poderiam receber a intervenção após progressão tumoral), entre outros.

Destaca-se que os resultados de AV e AVAQ obtidos para o braço regorafenibe nesse estudo estão próximos ao da presente análise. Corroborando essas informações, em uma revisão sistemática (26) publicada sobre análises de custo-efetividade para GIST, apenas o mencionado estudo foi identificado avaliando o regorafenibe.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Foi realizada uma avaliação para estimar o impacto orçamentário, conforme a Diretriz de Análises de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (27).

No cenário atual foi considerado o uso dos melhores cuidados em saúde (isto é, grupo placebo + melhores cuidados em saúde). O cenário alternativo englobou a possibilidade de incorporação do regorafenibe em associação com os melhores cuidados em saúde.

O número de pacientes elegíveis foi estimado a partir de demanda aferida combinada à epidemiológica. Inicialmente, com base nos dados do DATASUS obteve-se o número de pacientes e que realizaram o procedimento 03.04.02.031-1 - QUIMIOTERAPIA DO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL AVANÇADO, entre os anos de 2019 e 2023. Na sequência, por meio de análise de tendência linear, estimou-se o número de pacientes para os anos subsequentes. Além disso, estimou-se que 30% (min 24%; max 36%) desses pacientes falhariam ao tratamento com imatinibe (i.e., seriam elegíveis para tratamento de 2ª linha) (28), e que 50% (min 40%; max 60%) desses pacientes falhariam ao tratamento com sunitinibe (i.e., seriam elegíveis para a 3ª linha de tratamento) (29), sendo essa a população elegível. O número de pacientes elegíveis a cada ano está apresentado na tabela abaixo.

Tabela 2. Estimativa da população elegível

Estimativa da população elegível	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Adultos com GIST avançado ou metastático	1.750	1.721	1.691	1.662	1.632
Adultos com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a imatinibe (i.e., 2ª linha de tratamento)	525	516	507	499	490
Adultos com intolerância ou progressão da doença previamente expostos a sunitinibe (i.e., 3ª linha de tratamento)	263	258	254	249	245

Fonte: elaboração própria.

O *market share* foi estabelecido com base na opinião de especialista, com projeção de três cenários: o cenário de referência, que considera apenas MCS, o cenário alternativo 1 considerou uma proporção de crescimento de *market share* mais conservadora variando de 30% a 70% ao longo de cinco anos, e o cenário alternativo 2

com uma taxa de difusão mais otimista, variando de 50% a 100%. As distribuições utilizadas na análise estão apresentadas de forma detalhada abaixo:

Tabela 3. *Market share* do cenário de referência.

Cenário Atual	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
MCS	100%	100%	100%	100%	100%
Regorafenibe + MCS	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 4. *Market share* do cenário alternativo 1 (análise principal).

Cenário alternativo	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
MCS	70%	60%	50%	40%	30%
Regorafenibe + MCS	30%	40%	50%	60%	70%

Fonte: elaboração própria.

Tabela 5. *Market share* do cenário alternativo 2.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
MCS	50%	40%	25%	10%	0%
Regorafenibe + MCS	50%	60%	75%	90%	100%

Fonte: elaboração própria.

Para esta análise, foram considerados os mesmos custos estimados na análise de custo-efetividade para cada braço ao longo de cinco anos (também considerando a possibilidade de óbito; APÊNDICE 10).

A análise de sensibilidade probabilística (PSA) realizada foi multivariada por simulações de coorte de Monte Carlo de segunda ordem (1.000 iterações). Os resultados estão expressos como intervalo de confiança. Os parâmetros foram variados conforme os valores mínimos e máximos anteriormente descritos.

10.1 Resultados

Utilizando os dados da análise principal, observou-se que a incorporação do regorafenibe no SUS para indicação proposta tem como resultado um incremento de custos. O resultado da análise inicia em R\$ 6 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 21 milhões no quinto ano, totalizando R\$ 69 milhões em cinco anos.

Tabela 6. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise principal; cenário alternativo 1).

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 2.508.648	R\$ 4.416.922	R\$ 5.530.460	R\$ 6.158.941	R\$ 6.491.451	R\$ 25.106.421
Cenário alternativo 1	R\$ 8.579.665	R\$ 14.721.796	R\$ 19.842.062	R\$ 23.640.264	R\$ 28.231.485	R\$ 95.015.273
Impacto incremental	R\$ 6.071.017	R\$ 10.304.875	R\$ 14.311.603	R\$ 17.481.323	R\$ 21.740.035	R\$ 69.908.852

Fonte: Elaboração própria.

A análise de sensibilidade probabilística corrobora os resultados da análise principal. Estes resultados estão apresentados nas tabelas abaixo.

Tabela 7. Resultados da análise de sensibilidade probabilística.

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 1.826.851	R\$ 3.367.455	R\$ 4.391.255	R\$ 5.046.150	R\$ 5.447.734	R\$ 20.079.446
Cenário alternativo 1	R\$ 8.079.760	R\$ 14.056.595	R\$ 19.225.803	R\$ 23.284.295	R\$ 27.881.667	R\$ 92.528.120
Impacto incremental	R\$ 6.252.909	R\$ 10.689.140	R\$ 14.834.548	R\$ 18.238.144	R\$ 22.433.933	R\$ 72.448.675
IC95%	4.151.176; 8.354.642	7.015.713; 14.362.566	9.658.574; 20.010.521	11.476.920; 24.999.367	14.330.645; 30.537.220	-

Fonte: Elaboração própria.

Adicionalmente, o resultado do cenário alternativo 2 está apresentado a seguir.

Tabela 8. Resultado do impacto orçamentário incremental (análise de cenário 2).

Custos (R\$)						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Total 5 anos
Cenário referência	R\$ 2.508.648	R\$ 4.416.922	R\$ 5.530.460	R\$ 6.158.941	R\$ 6.491.451	R\$ 25.106.421
Cenário alternativo 1	R\$ 12.627.010	R\$ 19.874.234	R\$ 26.997.864	R\$ 33.322.808	R\$ 38.040.502	R\$ 130.862.417
Impacto incremental	R\$ 10.118.362	R\$ 15.457.312	R\$ 21.467.404	R\$ 27.163.867	R\$ 31.549.051	R\$ 105.755.996

Fonte: Elaboração própria.

11 ACEITABILIDADE

Pela perspectiva do paciente e profissionais de saúde, a aceitabilidade poderia ser favorecida, visto que o ECR demonstra o benefício na melhoria da qualidade de vida, apesar dos riscos dos eventos adversos. Além disso, considerando a via de administração, regorafenibe pode ter boa aceitabilidade pelo paciente, cuidadores e profissionais de saúde por ser de administração por via oral.

Pela perspectiva dos médicos e serviços de saúde, acredita-se que a aceitabilidade seria alta, visto que o SUS não dispõe de alternativas para pacientes que progridem após falha. Ademais, essa foi uma demanda priorizada para avaliação, por especialistas na área.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Para o regorafenibe há apenas um registro válido e não foram identificados registros de genéricos ou similares.

Por se tratar de um medicamento de uso oral, considera-se que a implementação do regorafenibe para a indicação proposta não será um fator limitante de implementação. No entanto, as estimativas da avaliação econômica mostraram que regorafenibe não é uma alternativa custo-efetiva ao considerar o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec.

13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov, Cortellis™ e base de ensaios clínicos da Anvisa, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe e sunitinibe. A busca foi realizada em 31 de março de 2025, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaios Clínicos: Cid10 C269 - localizações mal definidas dentro do aparelho digestivo (1)
- (2) ClinicalTrials: Gastrointestinal stromal tumor | Other terms: GIST | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed, Enrolling by invitation studies | Phase: 2, 3, 4 | Interventional studies | Study completion on or after 01/01/2020 (2)

(3) Cortellis: Current Development Status (Indication (Gastrointestinal stromal tumor) Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical or Phase 2 Clinical)) (3)

Foram considerados estudos clínicos de fases 2, 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias (4, 5, 6). Informações sobre recomendações por agências de avaliação de tecnologias em saúde foram consultadas no Nice (*National Institute for health and care excellence*) e CDA (*Canada's Drug Agency*) (7, 8).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, detectaram-se quatro tecnologias para o tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe e sunitinibe (**Quadro 11**).

Quadro 11. Medicamentos potenciais para tratamento de pacientes com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático após falha ao imatinibe e sunitinibe.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise (agência (ano))	Recomendação de agência de ATS
Avapritinib (Ayvakit®)	Inibidor de tirosina quinase Kit; antagonista do receptor alfa de PDGF	VO	Fase 1 e 2 ^a (9), Fase 3 ^a (10) completo E FASE 4 ^a (11)	FDA (2020) EMA (2020)	-
Cabozantinibe (Cabometix®)	Inibidor de tirosina quinases, incluindo MET, VEGFR2, RET, AXL, Kit e Flt3	VO	Fase 2 ^a (12)	-	-
Lenvatinibe (Lenvima®)	Antagonista do receptor de FGF e VEGF; Antagonista do receptor de PDGF alfa e beta; Inibidor da tirosina quinase Kit e Ret	VO	Fase 3 ^a (13)	-	-
Sorafenibe (Nexavar®)	Antagonista do receptor VEGF e PDGF; Inibidor da proteína quinase Raf, Kit, Flt3 e Ret	VO	Fase 2 ^b (14)	-	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em maio de 2025.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS – avaliação de tecnologias em saúde; Nice - National Institute for health and care excellence; CDA - Canada’s Drug Agency.

^a Completo

^b Ativo, não recrutando

Informações adicionais sobre as tecnologias incluídas:

Avapritinib é uma molécula pequena, testada em três ensaios clínicos de fase 1 e 2 (NCT04254939) finalizado em 2023, fase 3 (NCT03465722) finalizado em 2021 e fase 4 de extensão (NCT04825574) finalizado em 2023. O medicamento possui registro na EMA e FDA desde 2020 para GIST avançado em pacientes com a mutação PDGFRA exon 18. Não foi identificado registro na Anvisa até o momento. No Nice sua avaliação foi terminada a pedido do fabricante.

Cabozantinib é uma molécula pequena, que atua como um inibidor de tirosina quinase em diferentes receptores. O medicamento foi testado para a condição deste relatório em fase 2 (NCT02216578), finalizado em 2021. O medicamento já possui registro na Anvisa, EMA e FDA para outras indicações diferentes, como carcinoma de células renais, carcinoma hepatocelular e carcinoma diferenciado da tireoide.

Lenvatinibe é uma molécula pequena, que foi testado em ensaio clínico de fase 3 (NCT04193553) finalizado em 2024. O medicamento possui registro na Anvisa, EMA e FDA para outras indicações e não foram identificadas avaliação nas agências de ATS.

Sorafenibe é uma molécula pequena, sendo testada em ensaio clínico de fase 2 em andamento com previsão de finalização em 2026. O medicamento possui registro na Anvisa, EMA e FDA para outras indicações e não foram identificadas avaliação nas agências de ATS.

Referências

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/c/?cid10=C269>.
2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/search?cond=Gastrointestinal%20stromal%20tumor&term=GIS T&studyComp=2020-01-01 &aggFilters=phase:2%203%204,status:not%20rec%20act%20com%20enr,studyType:int>
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em março de 2025. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>
5. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
6. Página Inicial da FDA – U.S. Food and Drug Administration. FDA – Approved Drugs [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
7. Página Inicial do Nice - National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.nice.org.uk>
8. Página Inicial da CDA - Canada's Drug Agency [Internet]. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://www.cda-amc.ca/>
9. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04254939>.
10. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03465722>.
11. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04825574>.
12. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02216578>.
13. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04193553>.
14. Clinicaltrials.gov. Acessado em maio de 2025. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00265798>.

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Foram realizadas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), Canada's Drug Agency (CDA-AMC), SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina). A pesquisa foi realizada em julho de 2024 utilizando as palavras *regorafenib AND (GIST OR "gastrointestinal stromal tumours")*. Os resultados encontrados, estão descritos no **Quadro 12**.

Quadro 12. Recomendações de agências internacionais de ATS.

Agência	Recomendação
NICE	O regorafenibe é recomendado como uma opção para o tratamento de tumores estromais gastrointestinais irressecáveis ou metastáticos em adultos cuja doença progrediu ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe, somente se: 1) desempenho funcional do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) é de 0 a 1 e, 2) a empresa fornece ao regorafenibe o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (30).
CDA-AMC	O regorafenibe é recomendado como uma opção para o tratamento de tumores estromais gastrointestinais irressecáveis ou metastáticos em adultos cuja doença progrediu ou que são intolerantes ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe, para aqueles com desempenho funcional do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG) de 0 a 1; se os resultados de custo-efetividade sejam aprimorados a níveis aceitáveis (31).
SMC	Recomendado para tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrointestinais (GIST) irressecáveis ou metastáticos que progrediram ou são intolerantes ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe (32).
PBAC	Não identificado.
ANMAT	Não identificado.

Fonte: extraído de NICE, CDA-AMC, SMC, PBAC e ANMAT (julho/2024). Legenda: GIST: tumor estromal gastrointestinal, do inglês *gastrointestinal stromal tumors*.

15 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em adultos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe, o uso do regorafenibe aumentou a SLP, com diferença de valores absolutos de 3,9 meses. As taxas de SLP apresentadas no estudo GRID, aos 3 e 6 meses, foram de 60% e 38%, respectivamente, para o regorafenibe, e de 11% e 0%, respectivamente, para o placebo. Porém, não se identificaram diferenças entre os tratamentos comparados em relação à sobrevida global.

Os dados disponíveis para a terceira linha de tratamento dos pacientes com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe, sugerem que o regorafenibe pode ser uma alternativa de tratamento para esta indicação. Os principais eventos adversos de grau 3 e 4 relacionados ao tratamento no estudo GRID foram hipertensão (23,5%), reação cutânea mão-pé (19,7%) e diarreia (5,3%). O perfil de segurança parece gerenciável. No entanto, os riscos e benefícios do tratamento devem ser avaliados.

Considerando o contexto do SUS, no qual atualmente não há uma opção terapêutica para os pacientes com GIST na terceira linha de tratamento, a incorporação do regorafenibe se configuraria como uma opção de tratamento para essa população.

A revisão sistemática elaborada apresenta algumas limitações: como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído. Além disso, estudo observacionais não foram incluídos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os resultados da análise de custo-efetividade indicaram valores de RCEI acima do limiar de custo-efetividade de 40 mil reais por AVAQ e do limiar alternativo de três vezes o valor de referência para doenças graves, de modo que o tratamento com regorafenibe não foi considerado custo-efetivo. Além disso, a análise de impacto orçamentário indicou que em caso de incorporação deste medicamento, um impacto em média de 14 milhões de reais por ano poderia ser gerado.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente, os valores de utilidade não são provenientes de população brasileira devido à indisponibilidade de dados nessa população. Por se tratar de um estudo multicêntrico em diferentes países, não foi possível a realização de ajuste de parâmetros de utilidade para a população brasileira por meio de fator multiplicador. Além disso, os dados de tempo para progressão e SG foram obtidos a partir de um único ECR. Por fim disso, a sobrevida global do braço comparador foi extrapolada a partir da curva do placebo, a qual apresentava confundidores. Isto é, em caso de progressão tumoral, o tratamento atribuído poderia ser revelado (quebra de cegamento), e aqueles pacientes inicialmente designados ao grupo placebo teriam a opção de receber regorafenibe em seguimento aberto.

16 PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 26/2025, para inscrição de participantes para a Perspectiva do Paciente, esteve aberta durante o período de 11 a 20 de março de 2025 e recebeu uma inscrição.

Durante sua apresentação, a representante, que atualmente tem 32 anos, relatou que há 14 anos vem tratando um tumor do estroma gastrointestinal (GIST). Seu diagnóstico ocorreu em 2011, após anos de tratamento para uma anemia recorrente, que não melhorava com o uso de medicamentos. Naquele ano, teve uma crise de anemia muito grave que não melhorava com o uso de medicamentos, a família procurou um novo médico, que solicitou uma tomografia de urgência. O resultado levantou suspeitas de câncer pancreático ou peritoneal. Em março de 2011, ela passou por uma cirurgia que removeu todo o estômago e parte do fígado, pois o tumor já havia se espalhado para esse órgão também. Após a biópsia, foi confirmado o diagnóstico de GIST em estágio 4.

Com o diagnóstico, ela foi encaminhada para um centro de referência em tratamento oncológico, onde a equipe médica iniciou o tratamento com imatinibe. No seu caso, foi utilizada uma dose menor do medicamento, pois a dosagem recomendada causava imunossupressão. Ela fez uso do imatinibe por quatro anos e o único evento adverso apresentado foi um desconforto gástrico, que era manejável com o uso de medicamentos para auxiliar na digestão. Contudo, começou a sentir uma dor forte no estômago e, ao realizar uma tomografia, descobriu que o tumor havia progredido e se

tornado resistente ao imatinibe, além de ter se espalhado para o peritônio, o baço e o pulmão.

Diante da progressão da doença, ela iniciou o uso de sunitinibe como segunda linha de tratamento. Relatou que utilizou o medicamento por dois anos e os eventos adversos foram mais graves e intensos do que os causados pelo imatinibe, incluindo despigmentação do cabelo, cansaço, fadiga, perda de apetite, síndrome mão e pé, inchaço e disfunção da tireoide. Após dois anos de tratamento, descobriu que o tumor havia se espalhado pelo esôfago.

Diante da falha do sunitinibe, foi indicado o regorafenibe, que ela começou a utilizar em dezembro de 2017, com a dosagem de 160 mg. No entanto, ela apresentou alergia ao medicamento, com o surgimento de manchas avermelhadas pelo corpo (rash cutâneo), o que levou à suspensão do tratamento. Após tratar a alergia, retomou o uso do regorafenibe, mas com uma dosagem reduzida para 120 mg. Desde então, faz uso de três comprimidos durante 21 dias, com um intervalo de uma semana entre os ciclos. A representante informou que, com esse medicamento, apresentou os seguintes eventos adversos: queda e despigmentação do cabelo, hipotireoidismo, síndrome mão e pé, perda de apetite, espasmos musculares, episódios de diarreia, cansaço e fadiga. Ela destacou que esses eventos são mais intensos na terceira semana de uso do medicamento e que durante a pausa há melhora dos sintomas. Além disso, os efeitos variam, sendo que em alguns meses, determinados sintomas são mais intensos e frequentes que outros. Outro aspecto relevante é que, por não ter estômago, ela acredita que isso agrava mais a sua condição do que o próprio uso do regorafenibe.

A participante também abordou o impacto do uso do regorafenibe na sua qualidade de vida, destacando que consegue seguir uma vida normal. Ela enfatizou que este medicamento foi o que teve o efeito mais positivo no seu caso, quando comparado aos tratamentos anteriores, ajudando a manter a progressão da doença controlada.

Quanto ao acesso aos medicamentos, tanto o imatinibe quanto o sunitinibe foram fornecidos pelo centro de tratamento, enquanto o regorafenibe foi obtido por meio de judicialização. Ela relatou que há atrasos na entrega do medicamento, mas, como utiliza uma dosagem menor, sempre tem uma reserva, o que garante que não falem comprimidos e permite que ela siga com o tratamento de forma ininterrupta. No geral, ela avalia que tem uma boa tolerância ao medicamento, diferente de outros pacientes, já que o utiliza há sete anos e consegue trabalhar, viajar e realizar suas atividades normalmente. Além disso, destacou a comodidade de utilizar o medicamento em casa, sem precisar se deslocar até o centro de tratamento.

A participante foi questionada se houve interrupção do tratamento nesses sete anos de uso, informando que não. Um membro do Comitê perguntou há quanto tempo ela estava utilizando a dosagem de 120 mg, como é avaliada a resposta ao tratamento e se, no seu caso, o oncologista havia considerado a possibilidade de reduzir a dosagem

devido aos eventos adversos ou aumentar para 160 mg, caso esses eventos adversos diminuíssem. A participante explicou que utilizou apenas um ciclo de 160 mg, mas, devido à alergia, a dosagem foi reduzida para 120 mg, que é mantida há sete anos. Ela relatou que teve um evento adverso mais grave, uma síndrome mão e pé com ferimentos nas mãos, mas que, após a suspensão do medicamento por uma semana, melhorou, e não foi necessária a redução da dosagem. Quanto à avaliação da resposta ao tratamento, ela informou que faz tomografias de acompanhamento a cada quatro meses e que a doença se manteve estável. Como houve essa resposta positiva, nunca foi cogitada a volta à dosagem de 160 mg.

Outro membro do Comitê perguntou sobre a forma de acesso ao regorafenibe e a participante explicou que o obtém pela prefeitura de Ribeirão Preto, por meio de judicialização, há sete anos. Por fim, foi questionada sobre sua atividade profissional e informou que trabalha como profissional autônoma.

O vídeo da 139ª Reunião Ordinária com o relato da representante pode ser acessado [aqui](#).

17 DISCUSSÃO DA CONITEC NA RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

Para a formulação da recomendação preliminar, o Comitê de Medicamentos trabalhou com informações provenientes de quatro fontes, da síntese de evidências clínicas resultantes de uma revisão da literatura médica, de dados econômicos de estudos de simulação da incorporação do tratamento com regorafenibe no Sistema Único de Saúde (SUS), de um relato de caso e da exposição de um especialista médico sobre a prática clínica no tratamento da doença. Da síntese de evidências depreendeu-se que o tratamento em curto prazo com regorafenibe estaria associado, em média, a um aumento de baixa magnitude na sobrevida livre de progressão, sem efeito na sobrevida global. Considerou-se, dessa forma, que o tratamento com regorafenibe teria em curto prazo, principalmente, um efeito estabilizador de doença, sem dados clínicos de longo prazo de utilização. Esse entendimento foi corroborado pelo especialista médico, que também trouxe a informação de que o tratamento com regorafenibe estaria associado a um grau de priorização intermediário a baixo em função, entre outros aspectos, da modesta magnitude de efeito. Em contraponto, no relato de caso, a paciente relatou que vem fazendo uso em dose reduzida do regorafenibe há sete anos, com estabilização da doença, boa qualidade de vida e histórico de eventos adversos controláveis. Sobre os eventos adversos, o especialista médico informou que, na prática clínica, são muito comuns e que reduções de dose e interrupções ocorrem de forma frequente. Parte dos membros do Comitê entendeu que o relato de caso se tratava de uma excepcionalidade e que, em média, o efeito esperado na população seria mais modesto. Paralelamente,

considerou-se que a relação de custo-efetividade obtida na comparação com os melhores cuidados de suporte não refletiria uma incorporação eficiente para o SUS e que se esperavam melhores propostas de preços, considerando ainda se tratar de um mercado monopolista. Dois dos membros do Comitê entenderam ter sido determinantes o relato de caso, com histórico de longa estabilização de doença metastática, e a lacuna terapêutica na terceira linha no SUS, uma necessidade não atendida, e emitiram recomendações favoráveis à incorporação da tecnologia. A outra parte dos membros concordou que, em média, os efeitos do tratamento seriam modestos e que a disponibilização do tratamento ao custo atual estaria associada à ineficiência do SUS, emitindo recomendação desfavorável.

18 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 139ª Reunião Ordinária Conitec, realizada no dia 04 de abril de 2025, deliberaram por maioria simples que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação no SUS do regorafenibe para adultos diagnosticados com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) e falha ao imatinibe e sunitinibe. Para essa recomendação, os membros reconheceram os benefícios clínicos, mas apontaram que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a uma elevada razão de custo-utilidade incremental e alto impacto orçamentário para o SUS.

19 REFERÊNCIAS

1. Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal Stromal Tumors. Vol. 42, Gastroenterology Clinics of North America. 2013. p. 399–415.
2. Clinical presentation, diagnosis, and prognosis of gastrointestinal stromal tumors - UpToDate [Internet]. [citado 26 de julho de 2023]. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-presentation-diagnosis-and-prognosis-of-gastrointestinal-stro>.
3. von Mehren M, Kane JM, Riedel RF, Sicklick JK, Pollack SM, Agulnik M, et al. NCCN Guidelines® Insights: Gastrointestinal Stromal Tumors, Version 2.2022: Featured Updates to the NCCN Guidelines. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 1o de n.
4. Casali PG, Blay JY, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, Biagini R, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO–EURACAN–GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology . 1o de janeiro de 2022;33(1):20–33.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Gastrointestinal Stromal Tumors Version 2.2024 — July 31, 2024.
6. Agaimy A, Wu“nschwu“nsch PH, Hofstaedter F, Blaszyk H, Ru“mmele PR, Gaumann A, et al. Minute Gastric Sclerosing Stromal Tumors (GIST Tumorlets) Are Common in Adults and Frequently Show c-KIT Mutations. 2006.
7. El-Menyar A, Mekkodathil A, Al-Thani H. Diagnosis and management of gastrointestinal stromal tumors: An up-to-date literature review. Vol. 13, Journal of Cancer Research and Therapeutics. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2017. p. 889–900.
8. Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, Giljaca V, Jureckova A, Bulusu VR. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. Vol. 40, Cancer Epidemiology. Elsevier Ltd; 2016. p. 39–46.
9. Blay JY, Kang YK, Nishida T, von Mehren M. Gastrointestinal stromal tumours. Vol. 7, Nature Reviews Disease Primers. Nature Research; 2021.
10. Familial Gastrointestinal Stromal Tumors and Germ-Line Mutations [Internet]. Disponível em: www.nejm.org.
11. Stratakis CA, Carney JA. The triad of paragangliomas, gastric stromal tumours and pulmonary chondromas (Carney triad), and the dyad of paragangliomas and gastric stromal sarcomas (Carney-Stratakis syndrome): Molecular genetics and clinical implications. E.
12. Gaal J, Stratakis CA, Carney JA, Ball ER, Korpershoek E, Lodish MB, et al. SDHB immunohistochemistry: A useful tool in the diagnosis of Carney-Stratakis and Carney triad gastrointestinal stromal tumors. Modern Pathology. janeiro de 2011;24(1):147–51.
13. Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, Antolino L, Antonelli MS, Balducci G. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: A single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. Int J Surg Oncol. 2013;201.

14. Reddy P, Boci K, Charbonneau C. The epidemiologic, health-related quality of life, and economic burden of gastrointestinal stromal tumours. *J Clin Pharm Ther.* 2007;32(6):557–65.
15. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal. 2014.
16. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2013 Jan;381(9863):295–302.
17. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). STIVARGA (regorafenibe; bula). 2024.
18. Poole CD, Connolly MP, Chang J, Currie CJ. Health utility of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) after failure of imatinib and sunitinib: findings from GRID, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib versus placebo. *Gastric Cancer.* 2015 Jul;18(3):627–34.
19. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014.
20. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2a edição. Brasília; 2014.
21. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health.* 2022 Jan;25(1):10–31.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas versão 18 de dezembro de 2023.
23. Toulmonde M, Dinart D, Brahmi M, Verret B, Jean-Denis M, Ducimetière F, et al. Evolution of Patterns of Care and Outcomes in the Real-Life Setting for Patients with Metastatic GIST Treated in Three French Expert Centers over Three Decades. *Cancers (Basel).* 2023 Aug;15(17).
24. Tamoschus D, Draexler K, Chang J, Ngai C, Madin-Warburton M, Pitcher A. Cost-Effectiveness Analysis of Regorafenib for Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) in Germany. *Clin Drug Investig.* 2017 Jun;37(6):525–33.
25. Feng M, Yang Y, Liao W, Li Q. Cost-Effectiveness Analysis of Tyrosine Kinase Inhibitors in Gastrointestinal Stromal Tumor: A Systematic Review. *Front Public Health.* 2021;9:768765.
26. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Brasília : Ministério da Saúde, 2012. Brasília-DF; 2012.
27. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med.* 2002 Aug;347(7):472–80.
28. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced

- gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006 Oct;368(9544):1329–38.
29. NICE. Regorafenib for previously treated unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumours. 2017.
 30. CADTH. Stivarga for Gastrointestinal Stromal Tumours - Details. 2014.
 31. SMC. regorafenib (Stivarga). 2015.
 32. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016 Dec;5(1):210.
 33. Home | Beta ClinicalTrials.gov.
 34. Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T PM. Handbook. 2021. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021)*.
 35. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep;j4008.
 36. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8.
 37. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência T e I Estratégicos D de C e T. Diretrizes metodológicas : Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada decisão.

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. Parâmetros para extrapolação das curvas (regorafenibe; SLP)	75
Tabela A 2. Estatística AIC/BIC (regorafenibe; SLP).....	75
Tabela A 3. Parâmetros para extrapolação das curvas (regorafenibe; SG)	76
Tabela A 4. Estatística AIC/BIC (regorafenibe; SG).....	76
Tabela A 5. Parâmetros para extrapolação das curvas (placebo; SG)	77
Tabela A 6. Parâmetros após extrapolação das curvas (placebo; SG)	78
Tabela A 7. Custo anual por braço de tratamento (AIO)	81
Tabela A 8. Patentes vigentes para a tecnologia regorafenibe depositadas no INPI.	83

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégias de buscas.	52
Quadro A 2. Lista de estudos excluídos na elegibilidade.	57
Quadro A 3. Características do estudo incluídos.	63
Quadro A 4. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.....	64
Quadro A 5. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação.....	79
Quadro A 6. Valor unitário dos medicamentos avaliados.....	79
Quadro A 7. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação (estado SLP).	79
Quadro A 8. Custos do estado pós-progressão por ciclo (mensal).....	79
Quadro A 9. Custos de acompanhamento.	80

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.	56
Figura A 2. Fluxograma do ECR GRID.....	68
Figura A 3. Sobrevida livre de progressão.	69
Figura A 4. Sobrevida livre de progressão: análise por subgrupos.	70
Figura A 5. Sobrevida global.	70
Figura A 6. Risco de viés do ensaio clínico randomizado GRID – RoB 2.0.	73
Figura A 7. SLP: regorafenibe versus placebo.	74
Figura A 8. SG: regorafenibe versus placebo	74
Figura A 9. Curvas de extrapolação (regorafenibe; SLP)	76
Figura A 10. Curvas de extrapolação (regorafenibe; SG)	77
Figura A 11. Curvas de extrapolação (placebo; SG)	78
Figura A 12. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica	82

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

Critérios de inclusão

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe.

Em reunião de priorização realizada entre grupo gestor e grupo elaborador foi definida que a população corresponderia a todos os pacientes que poderiam ser atendidos ao considerar as linhas de tratamento do GIST avançado ou metastático. Sendo assim, além do presente dossiê que avalia o tratamento do regorafenibe para a terceira linha de tratamento de pacientes com GIST, após falha ao imatinibe e sunitinibe, um segundo relatório avaliando adultos com GIST para o tratamento de segunda linha, após falha ao imatinibe, foi elaborado em paralelo.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o tratamento com regorafenibe em dose de 160 mg (4 cápsulas de 40mg) por via oral, uma vez ao dia, durante 3 semanas de terapia, seguido por 1 semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas.

Comparadores

Os comparadores considerados foram os melhores cuidados de suporte e o placebo. No entanto, foram considerados situações nas quais os melhores cuidados de suporte poderiam estar associados à intervenção e ao controle (placebo).

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos de sobrevida, taxas de resposta objetiva, taxa de controle da doença, qualidade de vida e segurança elencados pelos especialistas. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos prioritários

Sobrevida global, SG: definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer, e é medida na população por intenção de tratar.

Sobrevida livre de progressão radiológica, SLP (RECIST 1.1): considerado como uma medida definida pela ausência de progressão da doença conforme achados radiológicos.

Taxa de resposta objetiva, TRO: considerado como a soma das respostas parciais mais as respostas completas, sendo a proporção de pacientes com redução do tumor.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Taxa de controle da doença, TCD: definida como a soma das taxas de doença estável com duração de pelo menos 12 semanas mais a resposta objetiva do tumor, sendo a proporção de pacientes que atingem a resposta objetiva e a doença estável.

Outros desfechos:

Qualidade de vida: considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e extraídos individualmente para o presente PTC.

Critérios de exclusão

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Para identificação de potenciais revisões sistemáticas foi realizada uma busca em outubro de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e CENTRAL Cochrane. Não houve restrição quanto à data de publicação e ao idioma dos registros.

Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. O quadro abaixo a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma.

Quadro A 1. Estratégias de buscas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	("gastrointestinal stromal tumors"[MeSH Terms] OR "gastrointestinal stromal"[Title/Abstract] OR "GIST"[Title/Abstract]) AND ("regorafenib"[Supplementary Concept] OR "regorafenib"[Title/Abstract] OR "Regorafenib"[Title/Abstract] OR "Stivarga"[Title/Abstract]) AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR ("randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract])) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) OR (("Meta-Analysis as Topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*" [Title/Abstract] OR "metaanaly*" [Title/Abstract] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Reviews as Topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*" [Title/Abstract] OR "systematic overview*" [Title/Abstract] OR "Review Literature as Topic"[MeSH Terms] OR "cochrane"[Title/Abstract] OR "embase"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psychlit"[Title/Abstract] OR "psychinfo"[Title/Abstract] OR "psycinfo"[Title/Abstract] OR "cinahl"[Title/Abstract] OR "cinhal"[Title/Abstract] OR "science citation index"[Title/Abstract] OR "bids"[Title/Abstract] OR "cancerlit"[Title/Abstract] OR ("reference list*" [Title/Abstract] OR "bibliograph*" [Title/Abstract] OR "hand search*" [Title/Abstract] OR "relevant journals"[Title/Abstract] OR "manual search*" [Title/Abstract]) OR ("selection criteria"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract]) AND "Review"[Publication Type])) NOT ("Comment"[Publication Type] OR "Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR ("animals"[MeSH Terms] NOT ("animals"[MeSH Terms] AND "humans"[MeSH Terms]))))
EMBASE	('gastrointestinal stromal tumor'/exp OR 'gastrointestinal stromal':ti,ab,kw OR 'gastrointestinal stromal tumor cell line':ti,ab,kw OR 'gist':ti,ab,kw) AND (('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'random*':ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR 'placebo':ti,ab,tt OR 'compare':ti,tt OR 'compared':ti,tt OR 'comparison':ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR 'crossover':ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR 'assigned':ti,ab,tt OR 'allocated':ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR 'human experiment'/de OR 'trial':ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt) OR 'control groups':ti,ab,tt) OR ('case control*':ti,ab,tt AND random*':ti,ab,tt) NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt) OR ('systematic review':ti,tt) NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt) OR (nonrandom*':ti,ab,tt) NOT random*':ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it) NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*':ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)) OR (('meta analysis (topic)'/exp OR 'meta analysis'/exp OR ((meta NEXT/1 analy*):ab,ti) OR metaanaly*:ab,ti OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review'/exp OR ((systematic NEXT/1 review*):ab,ti) OR ((systematic NEXT/1 overview*):ab,ti) OR cancerlit:ab,ti OR cochrane:ab,ti OR embase:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR 'science citation index':ab,ti OR bids:ab,ti OR ((reference NEXT/1 list*):ab,ti) OR bibliograph*:ab,ti OR 'hand search*':ab,ti OR ((manual NEXT/1 search*):ab,ti) OR 'relevant journals':ab,ti OR (('data extraction':ab,ti) OR 'selection criteria':ab,ti) AND review:it) NOT (letter/it OR editorial/it OR ('animal'/exp NOT ('animal'/exp AND

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	'human'/exp)))) AND ('regorafenib'/exp OR regorafenib:ti,ab,kw OR regorafenibum:ti,ab,kw OR stivarga:ti,ab,kw) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)
CENTRAL Cochrane	#1 MeSH descriptor: [Gastrointestinal Stromal Tumors] explode all trees #2 (GIST):ti,ab,kw #3 (regorafenib):ti,ab,kw #4 (Regorafenibum):ti,ab,kw #5 (Stivarga):ti,ab,kw #6 #1 OR #2 #7 #3 OR #4 OR #5 #8 #6 AND #7

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o *software* Rayyan® (33) e, posteriormente, de modo manual. A triagem e a elegibilidade dos estudos foram realizadas utilizando *software* Rayyan® (33). Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Após a seleção do ECR elegível, as revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando o ECR de interesse, e reportando análises para os desfechos priorizados neste PTC) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível, principalmente por apresentarem qualidade metodológica baixa ou criticamente baixa, este PTC foi conduzido considerando o ECR identificado.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *ClinicalTrials.gov*(34) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: fase do ECR; país de realização; descrição da população incluída (sexo, idade); alternativas comparadas e suas respectivas posologias; terapia anterior com imatinibe; desfechos reportados.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada, idade e desempenho funcional ECOG.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

iii) Desfechos e resultados: desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida): diferença média, desvio-padrão (DP), n e p-valor; e para desfechos dicotômicos (i.e., sobrevida global, sobrevida livre de progressão e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *hazard ratio* (HR), intervalo de confiança (IC) ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (35) sempre que possível.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) (36), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) (37) para cada desfecho primário e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de cada domínio foram explicitados, quando penalizados.

Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos.

Revisões sistemáticas com qualidade alta teriam seus resultados sintetizados e analisados no lugar dos resultados dos estudos primários.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE, conforme recomendado pelo *GRADE Working Group*(38).

Os desfechos primários foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores e foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência.

Relatório preliminar

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

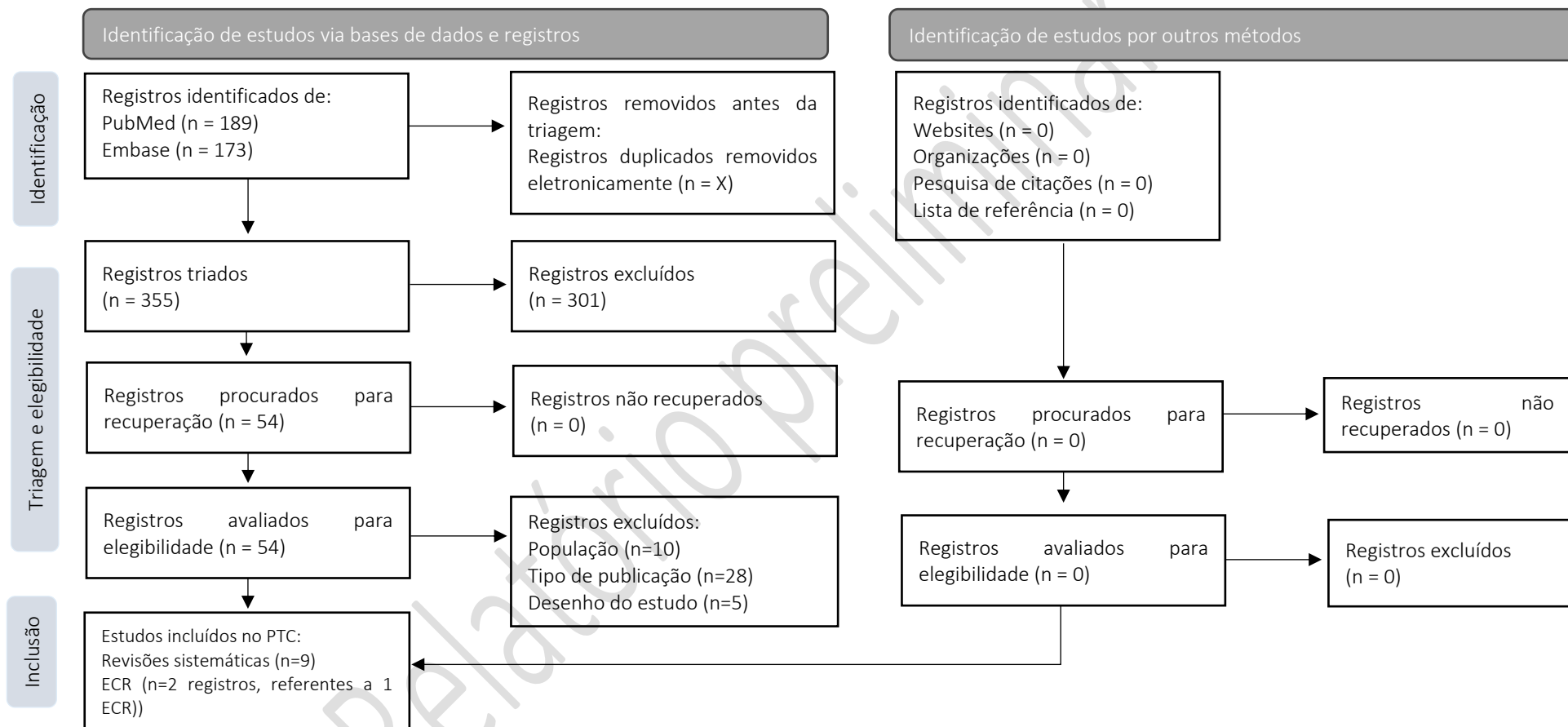


Figura A 1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3– Lista de estudos excluídos na elegibilidade

Quadro A 2. Lista de estudos excluídos na elegibilidade.

Título	Ano	Jornal	Autores	Motivo da exclusão
Evaluation of and Current Trends in the Management of Gastrointestinal Stromal Tumors: A Systematic Review	2022	Cureus	Arzoun, H. and Srinivasan, M. and Adam, M. and Thomas, S. S. and Kuta, A. and oval, S.	Desenho do estudo
Health-related quality of life (HRQoL) of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with regorafenib (REG) vs placebo (P) in the phase III GRID trial	2014	Oncology Research and Treatment	Bauer, S. and Chang, J. and Casali, P. G. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Wu, Y. and Odom, D. and Kuss, I. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Results from a phase III trial (GRID) evaluating regorafenib in metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST): Subgroup analysis of outcomes based on pretreatment characteristics	2013	Onkologie	Bauer, S. and Joensuu, H. and Casali, P. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Rutkowski, P. and Gelderblom, H. and Hohenberger, P. and Leahy, M. and Von Mehren, M. and Badalamenti, G. and Blackstein, M. and Le Cesne, A. and Schöffski, P. and Maki, R. G. and Xu, J. and Nishida, T. and Kappeler, C. and Kuss, I. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Incidence and risk of hand foot skin reaction (HFSR) in patients receiving regorafenib for cancer: A meta-analysis	2013	Journal of Clinical Oncology	Belum, V. R. and Wu, S. and Lacouture, M. E.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis	2013	Invest New Drugs	Belum, V. R. and Wu, S. and Lacouture, M. E.	População inadequada: agrupada
Time course of adverse events in the phase III GRID study of regorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST)	2013	European Journal of Cancer	Blay, J. and Casali, P. G. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Rutkowski, P. and Gelderblom, H. and Hohenberger, P. and Kappeler, C. and Kuss, I. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: carta do editor
Survival in advanced GIST has improved over time and correlates with increased access to post-imatinib tyrosine kinase inhibitors: Results from Life Raft Group Registry	2019	Clinical Sarcoma Research	Call, J. W. and Wang, Y. and Montoya, D. and Scherzer, N. J. and Heinrich, M. C.	Desenho do estudo: observacional

Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial	2015	Annals of Oncology	Casali, P. G. and Reichardt, P. and Kang, Y. and Blay, J. and Joensuu, H. and Maki, R. G. and Rutkowski, P. and Hohenberger, P. and Gelderblom, H. and Leahy, M. G. and Von Mehren, M. and Schoffski, P. and Blackstein, M. E. and Le Cesne, A. and Badalamenti, G. and Xu, J. and Nishida, T. and Laurent, D. and Kuss, I. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Clinical benefit with regorafenib across subgroups and post-progression in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) after progression on imatinib (IM) and sunitinib (SU): Phase 3 grid trial update	2012	Annals of Oncology	Casali, P. G. and Reichardt, P. and Kang, Y. and Blay, J. and Rutkowski, P. and Gelderblom, H. and Hohenberger, P. and Leahy, M. and Von Mehren, M. and Joensuu, H. and Badalamenti, G. and Blackstein, M. and Le Cesne, A. and Schöffski, P. and Maki, R. and Xu, J. and Nishida, T. and Kuss, I. and Laurent, D. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Utility values for patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with regorafenib versus placebo in the phase III grid trial	2013	Value in Health	Connolly, M. and Currie, C. and Chang, J.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Exposure-efficacy analysis of regorafenib (REG) and its metabolites M-2 and M-5 in the phase III GRID study in patients (pts) with metastatic gastrointestinal stromal tumor (GIST)	2013	European Journal of Cancer	Demetri, G. and Smeets, J. M. W. and Casali, P. G. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Joensuu, H. and Rutkowski, P. and Blay, J. Y. and Kuss, I. and Jirakova Trnkova, Z.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Long-term safety of regorafenib (REG) in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST): updated safety data of the phase 3 GRID trial	2016	Annals of Oncology	Demetri, G. D. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Joensuu, H. and Kappeler, C. and Wuchter-Czerwony, C. and Chung, J. and Wagner, A. and Casali, P. G.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial	2012	Journal of Clinical Oncology	Demetri, G. D. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Joensuu, H. and Maki, R. G. and Rutkowski, P. and Hohenberger, P. and Gelderblom, H. and Leahy, M. G. and Von Mehren, M. and Schoffski, P. and Blackstein, M. E. and Le Cesne, A. and Badalamenti, G. and Xu, J. M. and Nishida, T. and Laurent, D. and Kuss, I. and Casali, P. G.	Tipo de publicação: resumo de congresso

Final overall survival (OS) analysis with modeling of crossover impact in the phase III GRID trial of regorafenib vs placebo in advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST)	2016	Journal of Clinical Oncology	Demetri, G. D. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Joensuu, H. and Schaefer, K. and Wagner, A. and Casali, P. G. and Kappeler, C.	Tipo de publicação: resumo de congresso
An updated overall survival analysis with correction for protocol-planned crossover of the international, phase III, randomized, placebo-controlled trial of regorafenib in advanced gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib (GRID)	2015	Annals of Oncology	Fumagalli, E. and Reichardt, P. and Kang, Y. and Blay, J. and Joensuu, H. and Schaefer, K. B. and Kuss, I. and Kappeler, C. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Overall survival in advanced GIST over time and correlation with access to post-imatinib tyrosine kinase inhibitors: Results from the Life Raft Group Registry	2018	Journal of Clinical Oncology	Heinrich, M. C. and Call, J.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Effect of regorafenib in delaying definitive deterioration in health-related quality of life across three tumor types	2019	Annals of Oncology	Hofheinz, R. and Marian, M. and Bartsch, J. and Odom, D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Effect of regorafenib in delaying definitive deterioration in health-related quality of life in patients with advanced cancer of three different tumor types	2021	Cancer Management and Research	Hofheinz, R. D. and Bruix, J. and Demetri, G. D. and Grothey, A. and Marian, M. and Bartsch, J. and Odom, D.	População inadequada: agrupada
Risk of treatment-related deaths with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis of 41 randomized controlled trials	2014	OncoTargets and Therapy	Hong, S. and Fang, W. and Liang, W. and Yan, Y. and Zhou, T. and Qin, T. and Wu, X. and Ma, Y. and Zhao, Y. and Yang, Y. and Hu, Z. and Xue, C. and Hou, X. and Huang, Y. and Zhao, H. and Zhang, L. and Chen, Y.	População inadequada: agrupada
Regorafenib treatment outcome for Taiwanese patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors after failure of imatinib and sunitinib: A prospective, non-randomized, single-center study	2020	Oncology Letters	Hu, C. H. and Yeh, C. N. and Shi Chen, J. and Yi Tsai, C. and Yu Wang, S. and Tung Cheng, C. and Sen Yeh, T.	Desenho do estudo: braço único
A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials to evaluate the risk of hypophosphatemia, hypertension, and hematological toxicities in patients with cancer treated with regorafenib	2018	Journal of Clinical Oncology	Igid, H. P. and Thein, K. Z. and Sultan, A. and Swarup, S. and Awasthi, S. and Jones, C. and Hardwicke, F. L.	Tipo de publicação: resumo de congresso

Results from a phase III trial (GRID) evaluating regorafenib (REG) in metastatic gastrointestinal stromal tumour (GIST): Subgroup analysis of outcomes based on pretreatment characteristics	2013	Journal of Clinical Oncology	Joensuu, H. and Casali, P. G. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Rutkowski, P. and Gelderblom, H. and Hohenberger, P. and Leahy, M. G. and Von Mehren, M. and Badalamenti, G. and Blackstein, M. E. and Le Cesne, A. and Schoffski, P. and Maki, R. G. and Xu, J. M. and Nishida, T. and Kappeler, C. and Kuss, I. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Subgroup analysis of Asian patients in the phase III trial (GRID) of regorafenib in pretreated metastatic gist	2013	Annals of Oncology	Kang, Y. K. and Xu, J. and Komatsu, Y. and Im, S. A. and Li, J. and Nishida, T. and Quek, R. and Kappeler, C. and Kuss, I. and D. Demetri, G. and Takimoto, R.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Exploratory analysis of tumor growth rate in patients (pts) with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST) treated with regorafenib (REG) in the GRID phase 3 trial	2016	Oncology Research and Treatment	Kappeler, C. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Joensuu, H. and Schaefer, K. and Chung, J. and Wagner, A. and Casali, P. G. and Demetri, G.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Tumor growth rate analysis of progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) for patients with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumors (GIST) receiving placebo or regorafenib in the phase 3 GRID trial	2017	Annals of Oncology	Kappeler, C. and Wagner, A. and Demetri, G. D. S.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Increased risk of severe infections in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: A meta-analysis	2015	OncoTargets and Therapy	Ma, Q. and Gu, L. Y. and Ren, Y. Y. and Zeng, L. L. and Gong, T. and Zhong, D. S.	População inadequada: agrupada
Regorafenib-associated hand-foot skin reaction: practical advice on diagnosis, prevention, and management	2015	Ann Oncol	McLellan, B. and Ciardiello, F. and Lacouture, M. E. and Segal, S. and Van Cutsem, E.	População inadequada
RWD158 A Systematic Literature Review (SLR) of Clinical Practice Guidelines (CPGs) and Real-World Treatment Patterns in Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumours (MGISTS) in Europe	2022	Value in Health	Mittal, R. and Aggarwal, T. and Verma, R. and Ahuja, A.	Tipo de publicação: resumo de congresso

Randomized phase 3 trial of regorafenib in patients (patients) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU) : Grid trial	2012	Annals of Oncology	Nishida, T. and Casali, P. G. and Reichardt, P. and Kang, Y. K. and Blay, J. Y. and Joensuu, H. and Maki, R. G. and Rutkowski, P. and Hohenberger, P. and Gelderblom, H. and Leahy, M. G. and Von Mehren, M. and Schoffski, P. and Blackstein, M. E. and Cesne, A. L. and Badalamenti, G. and Xu, J. M. and Laurent, D. and Kuss, I. and Demetri, G. D.	Tipo de publicação: resumo de congresso
New tyrosine kinase inhibitors in the treatment of Imatinib resistant GIST: An updated meta-analysis	2017	Journal of Clinical Oncology	Pendola, F. and Guirguis, J. and Ripat, C. and Yakoub, D. and Hoffman, J. E. and Dabage, N.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Incidence of dermatological toxicities and fatigue in patients with cancer treated with regorafenib: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials	2018	Journal of Clinical Oncology	Quirch, M. and Thein, K. Z. and Khan, M. S. and Sultan, A. and Swarup, S. and Tijani, L. A. and Hardwicke, F. L. and Jones, C.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Dose reduction and discontinuation of standard-dose regorafenib associated with adverse drug events in cancer patients: a systematic review and meta-analysis	2020	Therapeutic Advances in Medical Oncology	Rizzo, A. and Nannini, M. and Novelli, M. and Dalia Ricci, A. and Scioscio, V. D. and Pantaleo, M. A.	População inadequada: agrupada
Succinate dehydrogenase deficient GIST: Case series and review of literature from a tertiary care centre in India	2022	Annals of Oncology	Santhosh, A. and Rastogi, S. and Ahmed Shamim, S. and Yadav, R. and Barwad, A. and dash, N. R.	Tipo de publicação: resumo de congresso
A systematic review of post first-line treatments for advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST): Direct pairwise meta-analyses and indirect comparisons	2015	Journal of Clinical Oncology	Shah, K. and Chan, K. K. and Ko, Y. J.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Comparison of performance of various tumour response criteria in assessment of regorafenib activity in advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib	2014	Eur J Cancer	Shinagare, A. B. and Jagannathan, J. P. and Kurra, V. and Urban, T. and Manola, J. and Choy, E. and Demetri, G. D. and George, S. and Ramaiya, N. H.	Desenho do estudo: Fase 2
EFFICACY OF THIRD LINE TYROSINE KINASE INHIBITORS FOR TREATMENT OF ADVANCED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOURS: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS	2018	Value in Health	Shohet, S.	Tipo de publicação: resumo de congresso

Efficacy and Safety of Regorafenib in Korean Patients with Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor after Failure of Imatinib and Sunitinib: A Multicenter Study Based on the Management Access Program	2017	Cancer Res Treat	Son, M. K. and Ryu, M. H. and Park, J. O. and Im, S. A. and Kim, T. Y. and Lee, S. J. and Ryoo, B. Y. and Park, S. R. and Kang, Y. K.	Desenho do estudo: braço único
Risk of hypertension with regorafenib in cancer patients: a systematic review and meta-analysis	2014	Eur J Clin Pharmacol	Wang, Z. and Xu, J. and Nie, W. and Huang, G. and Tang, J. and Guan, X.	População inadequada: agrupada
Regorafenib-associated adverse event management in colorectal and gastrointestinal stromal cancer patients: A systematic review and meta-analysis	2019	Journal of Clinical Oncology	Xie, G. and Gong, Y. and Wu, S. and Li, C. and Yu, S. and Wang, Z. and Chen, J. and Zhao, Q. and Li, J. and Liang, H.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Meta-Analysis of Regorafenib-Associated Adverse Events and Their Management in Colorectal and Gastrointestinal Stromal Cancers	2019	Adv Ther	Xie, G. and Gong, Y. and Wu, S. and Li, C. and Yu, S. and Wang, Z. and Chen, J. and Zhao, Q. and Li, J. and Liang, H.	População inadequada: agrupada
Adverse events risk associated with regorafenib in the treatment of advanced solid tumors: meta-analysis of randomized controlled trials	2018	Onco Targets Ther	Yin, X. and Yin, Y. and Shen, C. and Chen, H. and Wang, J. and Cai, Z. and Chen, Z. and Zhang, B.	População inadequada: agrupada
Estimating quality of life for patients with gist based on patient-reported EQ5D scores and swedish utility weights in order to inform a cost-effectiveness model for regorafenib	2015	Journal of Clinical Oncology	Zolic, Z. and Heller, V. and Knudsen, M. S.	Tipo de publicação: resumo de congresso
Regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumors following imatinib and sunitinib treatment: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the phase III GRID trial	2015	Int J Clin Oncol	Komatsu, Y.; Doi, T.; Sawaki, A.; a, T.; Yamada, Y.; Kuss, I.; Demetri, G. D.; Nishida, T.;	População inadequada: apenas população japonesa

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Características do estudo incluído

Quadro A 3. Características do estudo incluído.

Estudo/ Acrônimo	País	População	Alternativas ¹ / posologia	Follow up	Desfechos reportados no estudo
Demetri et al. 2013 e Poole et al. (2015) NCT01271712	17 países (Áustria, Bélgica, Canadá, China, Finlândia, França, Alemanha, Israel, Itália, Japão, Holanda, Polónia, Singapura, Coreia do Sul, Espanha, Reino Unido e EUA)	Adultos com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe	Regorafenibe VS Placebo 160 mg 1x ao dia, durante as primeiras 3 semanas de cada ciclo de 4 semanas.	Mediana: 12 meses Máximo do gráfico de sobrevida: 10-12 meses	Demetri <i>et al.</i> (2013): SLP, SG, TRO, TCD e ocorrência de EAs graves. Poole <i>et al.</i> (2015): QVRS.

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹ Pacientes também receberam melhores cuidados suporte nos dois braços do estudo. **Legenda:** EAs: eventos adversos; NCT: número no *Clinical Trials*; QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde; SG: Sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: taxa de resposta objetiva; TCD: taxa de controle da doença.

APÊNDICE 5—Qualidade metodológica das revisões sistemáticas publicadas

Quadro A 4. Qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas de acordo com a ferramenta AMSTAR-2.

Domínios	Wu et al. 2014	Abdel-Rahman et al. 2015	Shah et al. 2017	Zhang et al. 2017	Zhang et al. 2020	Khachatryan et al. 2022	Van de Wal et al. 2022	Xiao et al. 2022	Hu et al. 2023
1 – As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
2 – O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? (crítico)	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Sim	Não	Não
3 – Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
4 – Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? (crítico)	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
5 – Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
6 – Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
7 – Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não	Não

excluídos e justificam as exclusões? (crítico)									
8 – Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
9 – Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? (crítico)	Não	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
10 – Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Não
11 – Se a 65etanálises foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados? (crítico)	Sim	Meta-análise não conduzida	Sim	Sim	Sim	Meta-análise não conduzida	Meta-análise não conduzida	Sim	Sim
12 – Se a 65etanálises foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da 65etanálises ou outra síntese de evidências?	Não	Meta-análise não conduzida	Não	Não	Sim	Meta-análise não conduzida	Meta-análise não conduzida	Sim	Sim
13 – Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão? (crítico)	Não	Não	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
14 – Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim

qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?									
15 – Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? (crítico)	Sim	Meta-análise não conduzida	Não	Não	Não	Meta-análise não conduzida	Meta-análise não conduzida	Sim	Sim
16 – Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Sim	Sim
Qualidade metodológica geral (Criticamente baixa, Baixa, Moderada ou Alta)	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa	Baixa	Criticamente baixa	Criticamente baixa

Fonte: Adaptado de Shea *et al.* 2017.

APÊNDICE 6 – Resultados detalhados do estudo GRID

Entre janeiro e agosto de 2011, 240 pacientes foram rastreados e 199 pacientes foram randomizados para receber regorafenibe (n=133) ou placebo (n=66). Um paciente randomizado para o grupo regorafenibe não recebeu tratamento. As características basais e os tratamentos anteriores foram semelhantes entre os dois grupos; para 193 dos 199 pacientes (97,0%) havia histórico de progressão prévia da doença enquanto usavam imatinibe e sunitinibe, com apenas seis pacientes (3,0%) admitidos com histórico de intolerância ao imatinibe. Notavelmente, 86 dos 199 pacientes (43,2%) receberam três ou mais linhas anteriores de terapia para GIST.

Relatório preliminar

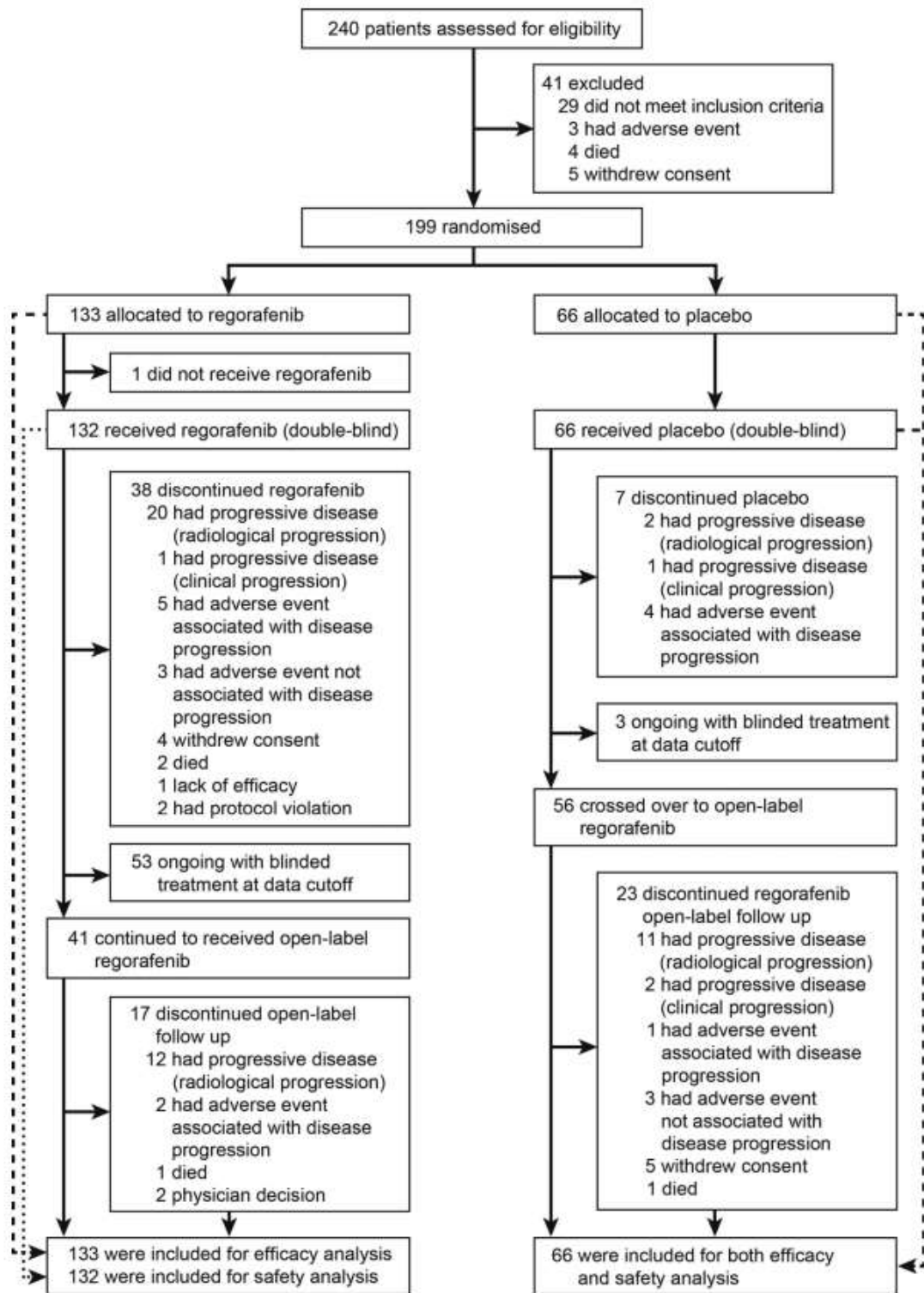


Figura A 2. Fluxograma do ECR GRID.

Fonte: Demetri et al. (2013).

Sobrevida Livre de Progressão (SLP)

O tratamento com regorafenibe foi associado a uma maior eficácia quando comparado ao placebo em relação ao desfecho primário SLP (HR 0,27 IC 95% 0,19 a 0,39; $p < 0,0001$), de acordo com a avaliação de um comitê central independente de avaliação. A SLP mediana foi de 4,8 meses no grupo de regorafenibe e de 0,9 meses no grupo de placebo. As taxas de SLP aos 3 e 6 meses foram de 60% e 38%, respectivamente, para o regorafenibe, e de 11% e 0%, respectivamente, para o placebo.

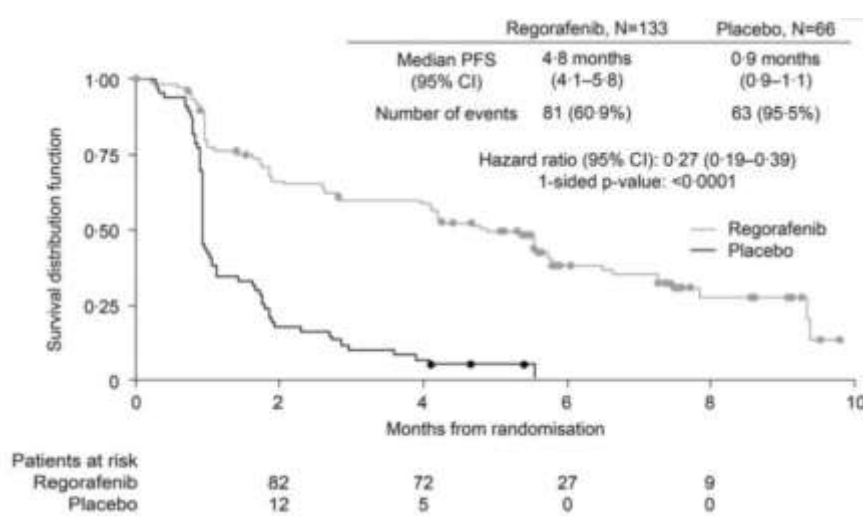


Figura A 3. Sobrevida livre de progressão.

Fonte: Demetri et al. (2013).

Adicionalmente, o tratamento com regorafenibe demonstrou ser eficaz em termos de SLP em diferentes subpopulações de pacientes resistentes ao imatinibe e ao sunitinibe, incluindo linha de tratamento, duração do tratamento anterior, região geográfica, idade, desempenho funcional ECOG, índice de massa corporal e biomarcadores de mutação; conforme apresentado abaixo.

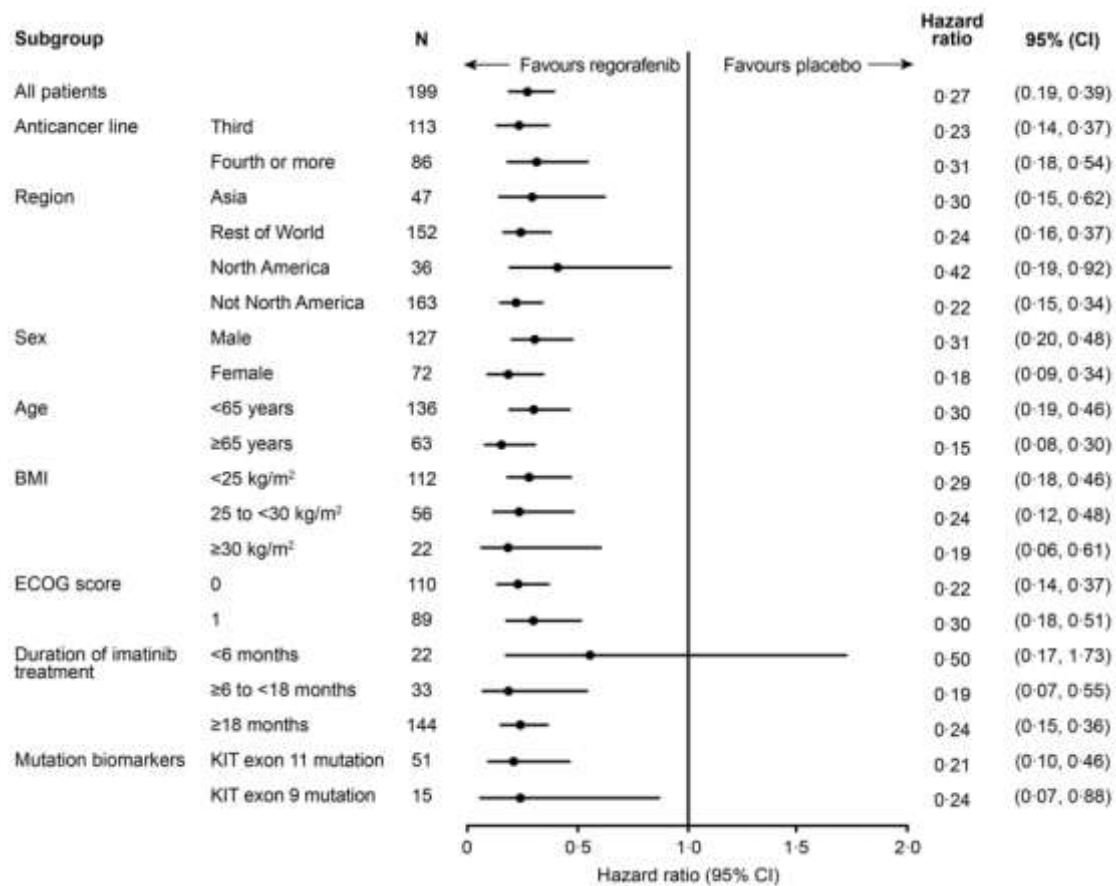


Figura A 4. Sobrevida livre de progressão: análise por subgrupos.

Fonte: Demetri et al. (2013).

Sobrevida Global (SG)

Não houve diferença estatisticamente significativa na SG entre os grupos que receberam regorafenibe e placebo (HR 0,77 IC 95% 0,42 a 1,41; p=0,199).

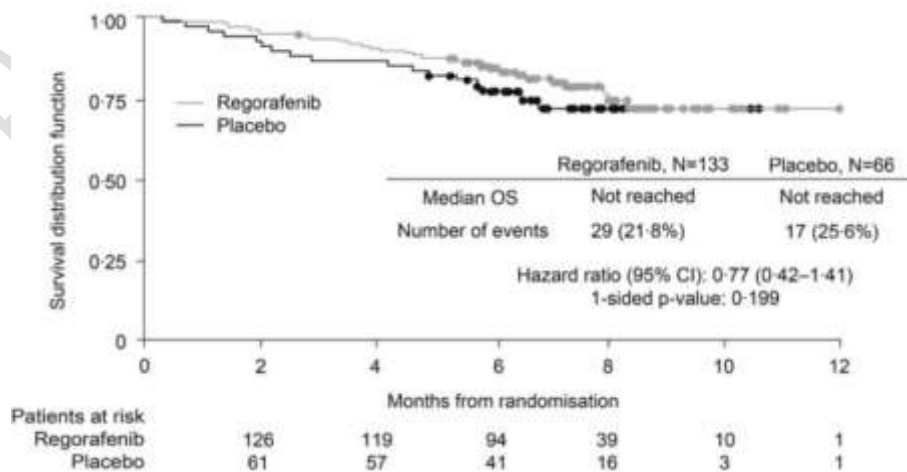


Figura A 5. Sobrevida global.

Fonte: Demetri et al. (2013).

Qualidade de Vida Relacionada à Saúde (QVRS)

Na publicação de Poole *et al.* (2015) foi utilizado, para a determinação de valores de utilidade para diferentes estados de saúde, o instrumento EuroQoL 5 dimensões com 3 níveis (EQ-5D-3L1) (por meio do qual se avaliam mobilidade, autocuidado, atividades diárias, dor/desconforto e ansiedade/depressão de forma descritiva e desfechos em saúde por escala visual analógica).

Testes de t pareados foram usados inicialmente para avaliar diferenças entre os valores de utilidade obtidos no início do estudo, ou seja, no estado livre de progressão (P0,0; dia 1 do ciclo 1), e, depois, na primeira observação pós-progressão (P1.1).

Também foram utilizados modelos de efeitos mistos para correlacionar as variações nos valores de utilidade medidos em observações repetidas em pacientes distintos com covariáveis de interesse, usando a pontuação do índice EQ-5D como variável dependente.

O objetivo do estudo era medir valores de utilidade do estado de saúde para estados de doença independentemente da alocação de tratamento no ensaio GRID; portanto, as duas populações foram combinadas em um único conjunto de dados para derivar utilidades.

A partir do conjunto de dados combinados, a pontuação média do índice EQ-5D no início do estudo foi de 0,769 (DP 0,226). Não houve diferenças significativas entre os grupos na linha de base (regorafenibe 0,779 [DP 0,240] versus placebo 0,751 [DP 0,195] $p=0,437$).

Na comparação das amostras pareadas, 77 pacientes passaram por observações no início do estudo (P0,0) e em uma consulta clínica após a primeira progressão confirmada da doença (P1.1). Houve uma diferença média estatisticamente significativa de -0,120 ($p= 0,001$) entre os valores médios de utilidade na linha de base e pós-progressão.

No modelo de regressão linear, identificou-se, entre o estado livre de progressão e o estado pós-progressão, diferença entre os valores de utilidade pelo instrumento EQ-5D-3L (diferença de -0,041, sem significância estatística [$p=0,051$]). A utilidade média para indivíduos após a segunda progressão da doença (P2) foi significativamente menor (diferença de -0,231; $p<0,001$).

¹ A escala visual analógica do instrumento varia de 0, para pior saúde a 100, para melhor estado de saúde possível.

Eventos Adversos de Grau ≥ 3

Eventos adversos de grau 3 ou superior relacionados ao medicamento foram relatados em 61,4% dos pacientes tratados com regorafenibe e 13,6% dos pacientes que receberam placebo. Observou-se que eventos adversos graves (\geq grau 3) relacionados ao tratamento ocorrem com grande frequência (61,4%) no grupo tratado com regorafenibe. Os eventos adversos de grau 3 ou superior mais comuns relacionados ao regorafenibe foram hipertensão (23,5%), reação cutânea mão-pé (19,7%) e diarreia (5,3%).

Eventos adversos graves foram relatados em 28,8% e 21,2% dos pacientes no grupo regorafenibe e placebo, respectivamente. A incidência de eventos adversos que levaram à descontinuação permanente do tratamento foi semelhante entre os grupos (6,1%, para ambos), indicando que os eventos adversos foram amplamente controláveis pela modificação da dose sem a necessidade de interromper o tratamento na maioria dos casos.

Eventos adversos de grau 5 foram relatados em 5,3% e 4,5% dos no grupo regorafenibe e placebo, respectivamente. Em três pacientes, os eventos adversos de grau 5 foram considerados pelo investigador como relacionados ao medicamento: dois (1,5%) no grupo regorafenibe (parada cardíaca e insuficiência hepática) e um (1,5%) no grupo placebo (fadiga).

APÊNDICE 7– Avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos

O estudo GRID apresentou baixo risco de viés para os desfechos primários, considerando a avaliação do risco de viés pela ferramenta *Risk of Bias 2.0*, conforme apresentado a seguir.

	Processo de randomização	Desvios das intervenções pretendidas	Dados faltantes do desfecho	Mensuração do desfecho	Seleção do resultado reportado	Geral
Demetri 2013 (SLP)	+	+	+	+	+	+
Demetri 2013 (SG)	+	+	+	+	+	+
Demetri 2013 (TRO)	+	+	+	+	+	+
Demetri 2013 (TCD)	+	+	+	+	+	+

+ Baixo risco de viés
 - Alto risco de viés
 ? Risco incerto de viés

Figura A 6. Risco de viés do ensaio clínico randomizado GRID – RoB 2.0.

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 8- Curvas extraídas

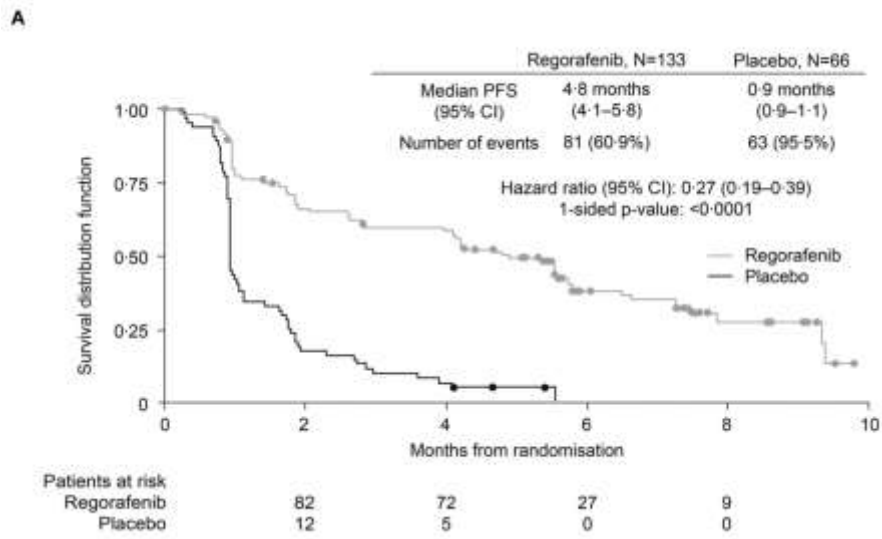


Figura A 7. SLP: regorafenibe versus placebo.

Fonte: Demetri, 2013

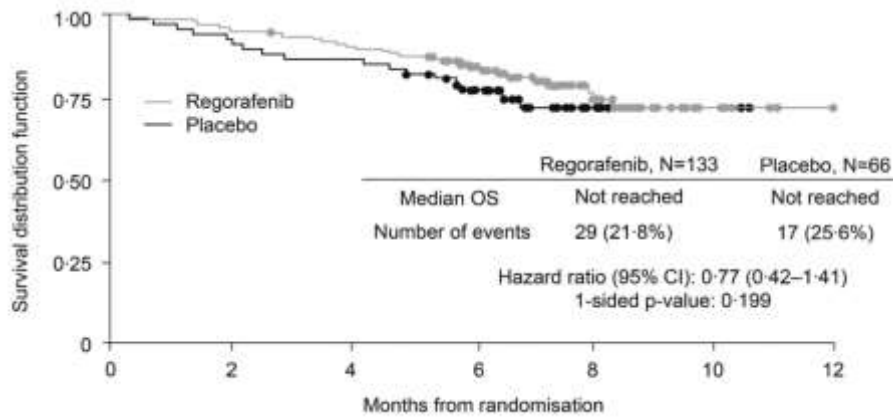


Figura A 8. SG: regorafenibe versus placebo

Fonte: Demetri, 2013

APÊNDICE 9 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida e curvas de extrapolação para avaliação econômica

Tabela A 1. Parâmetros para extrapolação das curvas (regorafenibe; SLP)

COEFICIENTES	
Exponencial	Valores
lambda	0,157533
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	0,663478
σ	1,138746
Log-logística	Valores
alfa	0,163541
gama	1,268985
Weibull	Valores
lambda	0,167618
gama	0,961998
Gompertz	Valores
alfa	-0,00531
beta	0,159955

Tabela A 2. Estatística AIC/BIC (regorafenibe; SLP)

		AIC		BIC
reg_exp	2,00	- 363,9455	2,00	- 358,6186
reg_wei	3,00	- 364,13	3,00	- 356,14
reg_logl	3,00	- 339,02	3,00	- 331,03
reg_gomp	3,00	- 362,14	3,00	- 354,15
reg_lnorm	3,00	- 340,95	3,00	- 332,96

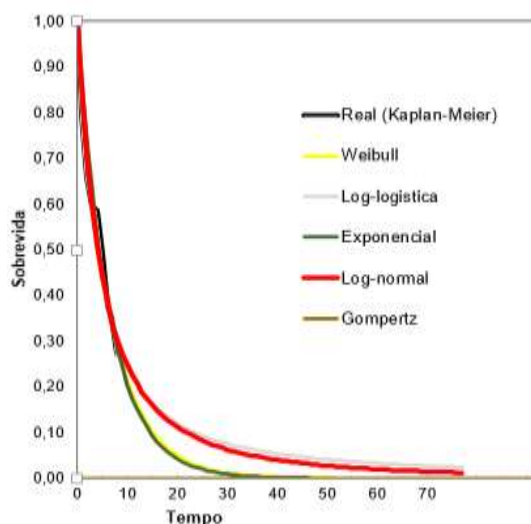


Figura A 9. Curvas de extrapolação (regorafenibe; SLP)

Tabela A 3. Parâmetros para extrapolação das curvas (regorafenibe; SG)

COEFICIENTES	
Exponencial	Valores
lambda	0,03138
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	1,428696
σ	1,159527
Log-logística	Valores
alfa	0,018119
gama	1,334714
Weibull	Valores
lambda	0,020937
gama	1,197742
Gompertz	Valores
alfa	0,040916
beta	0,026405

Tabela A 4. Estatística AIC/BIC (regorafenibe; SG)

		AIC		BIC
reg_exp	2,00	- 473,8285	2,0000	- 468,6791
reg_wei	3,00	- 508,32	3,00	- 500,60
reg_logl	3,00	- 520,77	3,00	- 513,05
reg_gomp	3,00	- 490,94	3,00	- 483,21
reg_lnorm	3,00	- 530,04	3,00	- 522,31

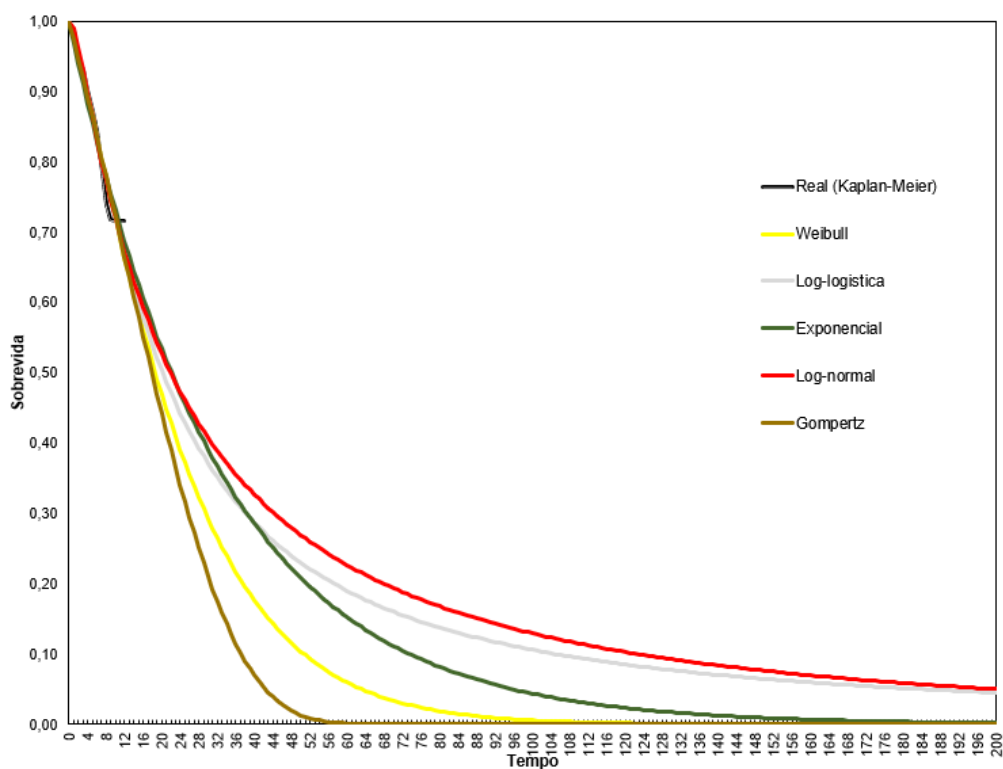


Figura A 10. Curvas de extrapolação (regorafenibe; SG)

Tabela A 5. Parâmetros para extrapolação das curvas (placebo; SG)

COEFICIENTES	
Exponencial	Valores
lambda	0,039807
constante (b)	1
Lognormal	Valores
μ	1,365946
σ	1,346908
Log-logística	Valores
alfa	0,046387
gama	0,993306
Weibull	Valores
lambda	0,048461
gama	0,89406
Gompertz	Valores
alfa	-0,05606
beta	0,047991

Tabela A 6. Parâmetros após extrapolação das curvas (placebo; SG)

		AIC		BIC
reg_exp	2,00	- 320,5378	2,0000	- 316,1890
reg_wei	3,00	- 328,97	3,00	- 322,44
reg_logl	3,00	- 335,87	3,00	- 329,35
reg_gomp	3,00	- 338,87	3,00	- 332,34
reg_lnorm	3,00	- 343,26	3,00	- 336,74

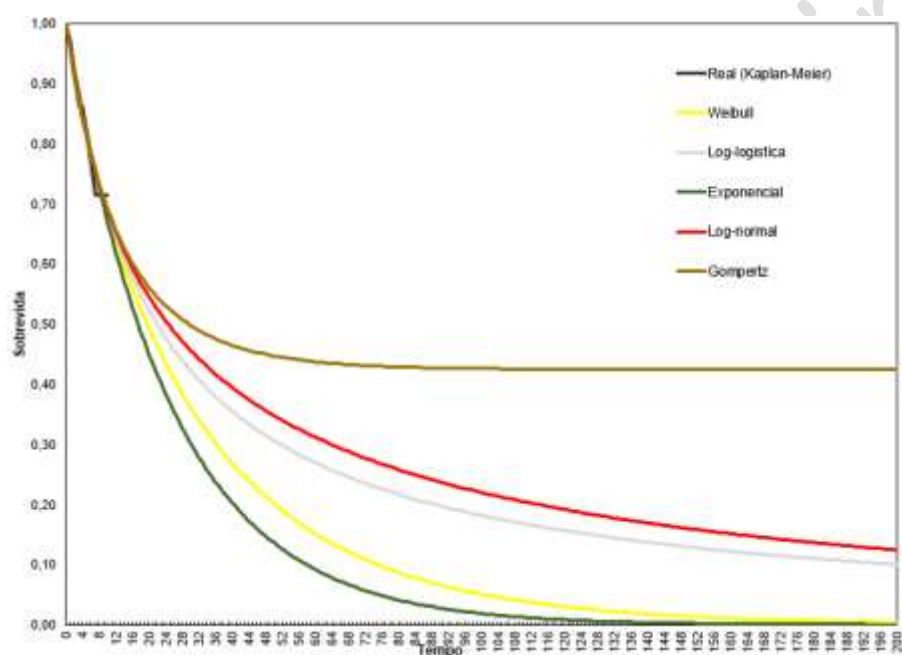


Figura A 11. Curvas de extrapolação (placebo; SG)

APÊNDICE 10 – Posologia, preços e custos considerados na avaliação econômica e análise de impacto orçamentário

Quadro A 5. Recomendações de posologia das alternativas em avaliação

Alternativa	Recomendação posológica
Regorafenibe	A dose recomendada é de 160 mg de regorafenibe (4 comprimidos revestidos contendo 40 mg de regorafenibe cada) ingeridos via oral uma vez ao dia durante 3 semanas de terapia, seguido de 1 semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas.

Fonte: Bula (ANVISA)

Quadro A 6. Valor unitário dos medicamentos avaliados.

Alternativa	Apresentação	Menor valor unitário/ média ponderada
Regorafenibe	REGORAFENIBE, CONCENTRAÇÃO:40 MG	R\$ 140,00/ R\$ 175,26

Fonte: Banco de Preço em Saúde (BPS/SIASG).

Quadro A 7. Custo por ciclo dos medicamentos em avaliação (estado SLP).

Alternativa	Custo do tratamento por ciclo (min; max)
Reforagenibe (mensal)*	R\$ 12.775,00 (R\$ 12.775,00; R\$ 15.992,48)
Placebo e melhores cuidados de suporte	R\$ 0,00
Custo com EA – 03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO	R\$ 45,93** (R\$ 45,93; R\$ 128,60)

Fonte dos custos: *BPS (caso base e valor min; menor valor, valor max = média ponderada BPS), ** SIGTAP

Nota: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama.

Quadro A 8. Custos do estado pós-progressão por ciclo (mensal).

Procedimento	Valor
Melhores cuidados de suporte (mensal)*	R\$ 993,88 (R\$ 0,00***; R\$ 2.782,85)
Acompanhamento pós progressão**	R\$ 121,57 (R\$ 121,57; R\$ 340,39)
Custo do ciclo pós progressão	R\$ 1.190,63

Fonte dos custos: SIGTAP. Notas: Para análise de sensibilidade considerou-se a distribuição gama; *Melhores cuidados de saúde: 42% 03.04.02.031-1 - QUIMIOTERAPIA DO TUMOR DO ESTROMA GASTROINTESTINAL AVANÇADO e 58% outros procedimentos de quimioterapia paliativa (estimado a partir de DATASUS, SIA-AQ, ano de 2023, CIDs apresentados no PCDT de GIST, estadio 4, média ponderada dos procedimentos listados)

** 03.04.10.002-1 - TRATAMENTO CLÍNICO DE PACIENTE ONCOLÓGICO e "03.04.10.001-3 - TRATAMENTO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS DE PACIENTE ONCOLÓGICO. Calculado a partir do DATASUS SIH, serviços profissionais, ano de 2023: Valor aprovado/frequência/12 meses. Entende-se que o evento não ocorra a cada ciclo, e por este motivo foi feito a ponderação pelo tempo para alcançar essa média/ciclo.

*** Neste cenário, não haveria tratamento, ou seja, os MCS corresponderiam apenas os demais custos do modelo (por exemplo, acompanhamento e manejo de complicações).

Quadro A 9. Custos de acompanhamento.

Procedimento	Código SIGTAP considerado	Custo ponderado
Consulta	03.01.01.007-2 - CONSULTA MEDICA EM ATENÇÃO ESPECIALIZADA (100%)	R\$ 10,00
Exames laboratoriais	02.02.02.038-0 - HEMOGRAMA COMPLETO (100%) 02.02.01.031-7 - DOSAGEM DE CREATININA (100%) 02.02.01.069-4 - DOSAGEM DE UREIA (100%) 02.02.01.020-1 - DOSAGEM DE BILIRRUBINA TOTAL E FRACOES (100%) 02.02.01.064-3 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-OXALACETICA (TGO) (100%) 02.02.01.065-1 - DOSAGEM DE TRANSAMINASE GLUTAMICO-PIRUVICA (TGP) (100%) 02.02.03.096-2 - PESQUISA DE ANTIGENO CARCINOEMBRIONARIO (CEA) (100%) 02.02.01.060-0 - DOSAGEM DE POTASSIO (100%) 02.02.01.046-5 - DOSAGEM DE GAMA-GLUTAMIL-TRANSFERASE (GAMA GT) (100%)	R\$ 13,84
Exame de imagem	02.06.02.003-1 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE TORAX (29%) 02.06.03.001-0 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE ABDOMEN SUPERIOR (28%) 02.06.03.003-7 - TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA DE PELVE / BACIA / ABDOMEN INFERIOR (27%) 02.06.01.009-5 - TOMOGRAFIA POR EMISSÃO DE PÓSITRONS (PET-CT) (7%) 02.07.03.002-2 - RESSONANCIA MAGNETICA DE BACIA / PELVE / ABDOMEN INFERIOR (5%) 02.07.03.001-4 - RESSONANCIA MAGNETICA DE ABDOMEN SUPERIOR (3)	R\$ 293,56
Outros cuidados	07.01.05.002-0 - BOLSA DE COLOSTOMIA COM ADESIVO MICROPORO DRENAVEL (40%) 07.01.05.004-7 - CONJUNTO DE PLACA E BOLSA PARA OSTOMA INTESTINAL (25%) 07.01.06.001-8 - BARREIRAS PROTETORAS DE PELE SINTÉTICA E/OU MISTA EM FORMA DE PÓ / PASTA E/OU PLACA (10%) 02.03.02.003-0 - EXAME ANATOMO-PATOLÓGICO PARA CONGELAMENTO / PARAFINA POR PEÇA CIRURGICA OU POR BIOPSIA (EXCETO COLO UTERINO E MAMA) (9%) 03.01.10.006-3 - CUIDADOS COM ESTOMAS (4%) 07.01.05.001-2 - BOLSA DE COLOSTOMIA FECHADA COM ADESIVO MICROPOROSO (2%) 02.09.01.002-9 - COLONOSCOPIA (COLOSCOPIA) (2%) 02.03.02.004-9 - IMUNOHISTOQUIMICA DE NEOPLASIAS MALIGNAS (POR MARCADOR) (1%) 02.09.01.003-7 – ESOFAGOGASTRODUODENOSCOPIA (1%)	R\$ 17,70
Custo total (12 semanas)	-	R\$ 335,09
Custo total (mensal)	-	R\$ 111,70 (min R\$ 89,36*; max R\$ 312,75**

Fonte: SigTap.

Nota 1: Para estimativa do custo de acompanhamento, tomou-se como a recomendação do PCDT de acompanhamento do paciente a cada três meses. Os recursos consumidos pelos pacientes foram

estimados a partir do DATASUS, ano de 2023 (meses de junho, julho e agosto), SIA-PA, todos os estados, filtro aplicado considerando todos os CIDs presentes no PCDT. Foram selecionados os procedimentos que tinham representatividade de pelo menos 0,25% do total. Os preços foram obtidos a partir da tabela SIGTAP.

Nota 2: *valor min = -20%*caso base, valor max = caso base * 2,8).

Tabela A 7. Custo anual por braço de tratamento (AIO)

Custos	Ano 1	Ano2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + melhores cuidados em saúde	R\$ 9.556,76	R\$ 7.557,13	R\$ 4.687,05	R\$ 2.906,98	R\$ 1.802,96
Regorafenibe + melhores cuidados em saúde	R\$ 86.649,03	R\$ 30.283,46	R\$ 17.700,37	R\$ 11.996,58	R\$ 8.726,68

Fonte: elaboração própria. Nota: estes custos já consideram a probabilidade de progressão e óbito.

Relatório preliminar

APÊNDICE 11 – Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica

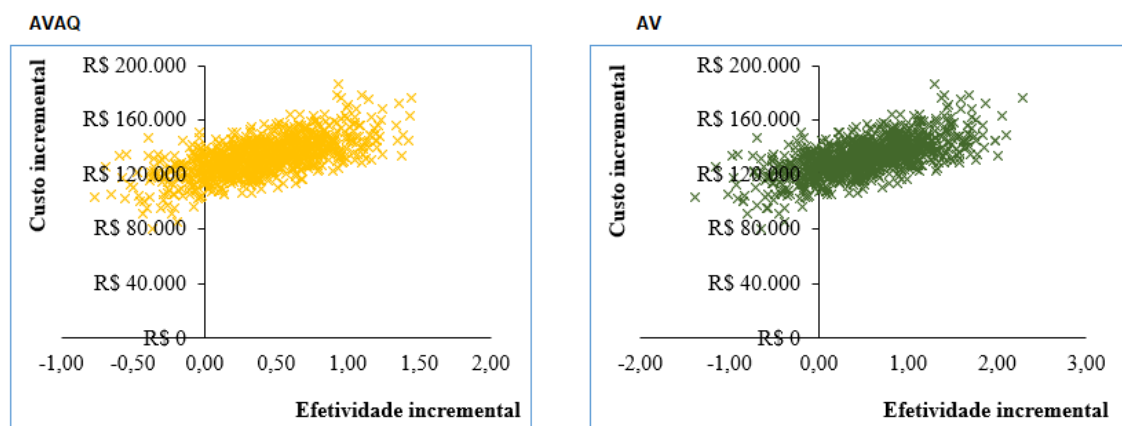


Figura A 12. Análises de sensibilidade probabilísticas da avaliação econômica

Fonte: elaboração própria.

Relatório preliminar

APÊNDICE 12 – Patentes

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa *Cortellis™ – Clarivate Analytics*¹, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO)², PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI)³; INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial)⁴ e Orange Book (base de dados da *Food and Drug Administration – FDA*)⁵, a fim de localizar potenciais patentes relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 27 de março de 2025, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis e *Orange book*: foram utilizadas as palavras chaves: ["\"regorafenib\""]
- (2) *Espacenet*; *PatentScope*: número do depósito do documento de patente internacional.
- (3) INPI: número de depósito do documento de patente nacional.

Foram levados em conta documentos de patente que estão ativos para a tecnologia, oriundos da pesquisa citada, sendo que informações sobre documentos que estão em avaliação ou em domínio público no Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI) foram desconsideradas.

Para a tecnologia regorafenibe, foram identificados 8 (oito) documentos patentários vigente, porém o documento de patente (PI0412219) está “*sub judice*” na base de patentes do INPI, como demonstrado na Tabela A 8.

Tabela A 8. Patentes vigentes para a tecnologia regorafenibe depositadas no INPI.

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade	Tipo de patente
PI0514715	Composições farmacêuticas compreendendo dispersões sólidas do composto metilamida do ácido 4-(4-(3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureído)-3-fluorfenóxi)-piridina-2-carboxílico e processo para a preparação da referida dispersão	Bayer Healthcare LLC (US)	29/08/2025	Formulação ^(a)
PI0719828	Mono-hidrato de 4-[4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]carbamoil} amino)-3-fluorofenóxi]-n-metilpiridina-2-carboxamida, seu uso e seus processos de preparação, e composição farmacêutica	Bayer Healthcare LLC (US)	29/09/2027	Produto (derivado) ^(b)
BR112012026117	Processo para preparação de 4-{4-({[4-cloro-3-(trifluorometil)fenil]amino}carbonil)amino}-3-fluor-fenóxi}-n-metil-piridina-2-carboxamida	Bayer Healthcare LLC (US)	08/04/2031	Processo ^(c)

BR11201500493 6	Composição farmacêutica revestida contendo regorafenib	Bayer Healthcare LLC. (US)	05/09/203 3	Formulação ^(a)
BR11201500668 6	Combinação de regorafenib e ácido acetilsalicílico para tratamento de câncer colo-retal	Bayer Pharma Aktiengesellschaft (DE) / Bayer Ag (DE)	23/09/203 3	Combinação de fármacos ^(d)
BR11201601448 1	Uso de uma composição farmacêutica, método in vitro para efetuar a morte de células cancerosas, e kit	Biomed Valley Discoveries, INC. (US)	19/12/203 4	Combinação de fármacos ^(d)
BR11201806738 7	Uso de um agente terapêutico.	Medivir Aktiebolag (SE)	28/02/203 7	Combinação de fármacos ^(d)
PI 0412219 "sub judice"	Compostos Ômega-Carboxi Aril Difenil Uréia Fluoro Substituídos E Composições Farmacêuticas Compreendendo Os Referidos Compostos	Bayer Healthcare LLC (US)	22/07/200 4	Produto ^(e)

Formulação^(a) - Formulações de compostos existentes, métodos de preparação de formulações, etapas de processamento desde o composto "bruto" até a formulação final, tecnologias relacionadas à modificação da farmacocinética e estabilidade/toxicidade do medicamento. Produto (Derivado)^(b) - Novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos. A mesma molécula básica deve ser a entidade terapêutica. Processo^(c) - Produção de um composto conhecido, incluindo patentes que reivindicam novos intermediários para preparar compostos existentes. Combinação de fármacos^(d) - Uso de uma combinação de medicamentos para tratamento. Produto^(e) - Novas moléculas pequenas com atividade terapêutica. Não inclui compostos que são usados apenas como intermediários ou moléculas grandes (proteínas, polinucleotídeos etc.), novos sais, enantiômeros ou modificações de compostos previamente conhecidos.

Vale lembrar que, a partir do ato da concessão, se configura o direito exclusivo, que terá sua vigência contada a partir da data do depósito do pedido (art. 40, Lei nº 9.279/1996)⁶, e confere ao titular o direito de impedir terceiro, não autorizado por ele, de produzir, usar, colocar à venda, vender, importar, produto objeto de patente ou processo ou produto obtido por processo patenteado, sob pena de sanções civis e penais, de acordo com as prerrogativas e limitações previstas no art. 42 da Lei nº 9.279/1996⁶.

A Lei concede ao titular de uma patente a exclusividade de exploração da sua tecnologia em todo território nacional até que o objeto protegido se torne de domínio público, seja pelo fim da sua vigência, desistência do titular em mantê-la vigente ou por uma decisão transitada em julgado que considere a patente nula⁷.

É sobretudo importante ressaltar nesse contexto que a restrição não se aplica aos atos praticados por terceiros com finalidade experimental, relacionados a estudos ou pesquisas científicas ou tecnológicas, à produção de informações, dados e resultados de testes, visando à obtenção do registro de comercialização, no Brasil ou em outro país, para a exploração e comercialização do produto objeto da patente após a expiração da vigência (incisos II e VII do art. 43 da Lei de Propriedade Industrial – LPI)⁶.

Referências

1. Cortellis Competitive Intelligence. Clarivate Analytics. Thomson Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
2. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP. Acesso em 27 de mar. de 2025.
3. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm>. Acesso em 27 de mar. de 2025.
6. LEI Nº 9.279, DE 14 DE MAIO DE 1996. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9279.htm. Acesso em 27 de mar. de 2025.
7. LEI Nº 10.196, DE 14 DE FEVEREIRO DE 2001. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/leis_2001/l10196.htm. Acesso em 27 de mar. de 2025.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136

