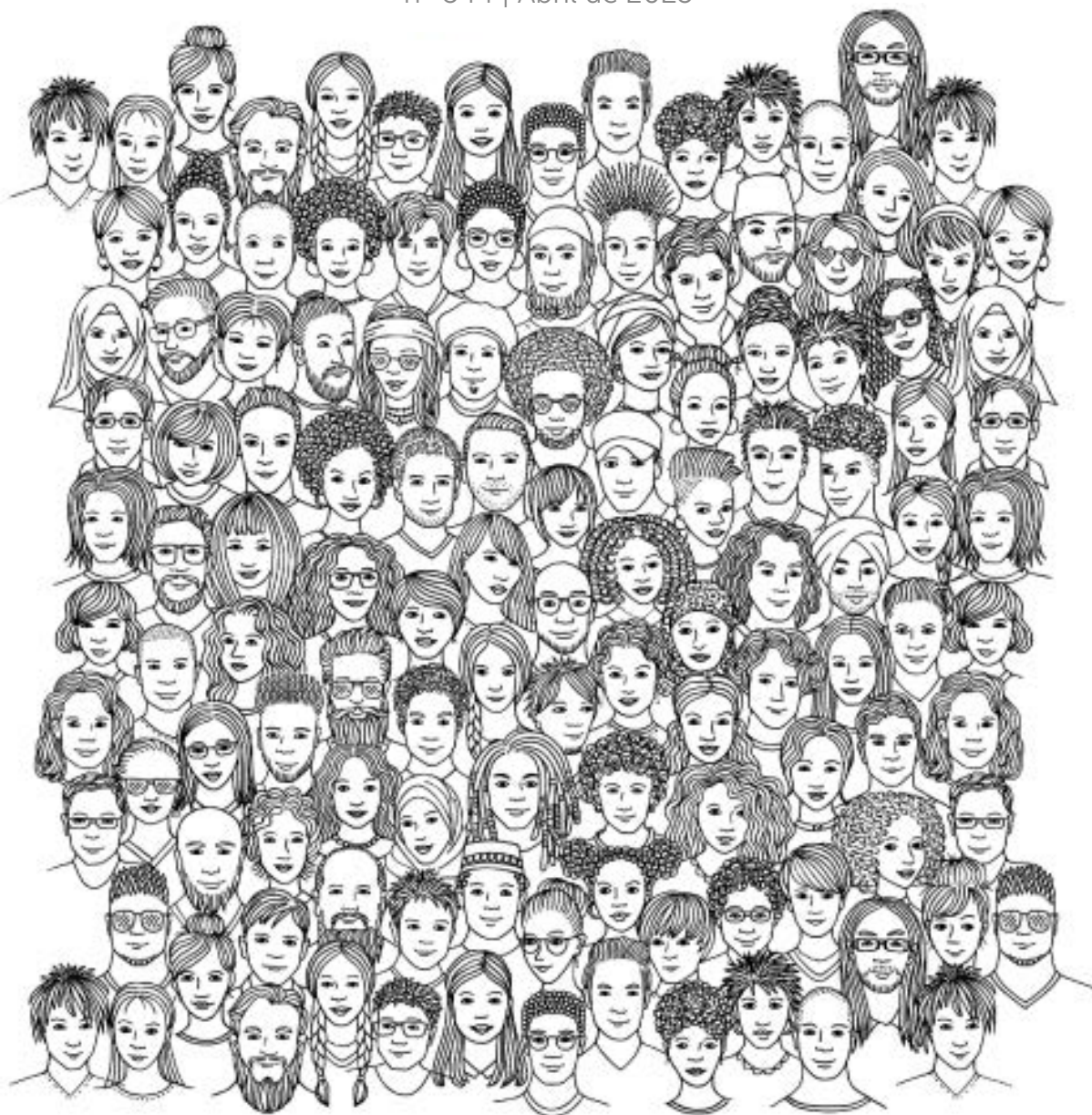




RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

REGORAFENIBE

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

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 do Ministério da Saúde.

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 de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: gov.br/conitec/pt-br

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Adriana Prates Sacramento

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Marina Kuebler Silva

Melina Sampaio de Ramos Barros

Revisão técnica

Andrea Brígida de Souza

Bruna Cabral de Pina Viana

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Laura Mendes Ribeiro

Mariana Dartora

Layout e diagramação

Ana Júlia Trovo da Mota

Marina de Paula Tiveron

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan

REGORAFENIBE

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

Indicação em bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) em 21/09/2022 para o regorafenibe (Stivarga®):

- Tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe.
- Carcinoma hepatocelular (CHC) que tenham sido previamente tratados com sorafenibe.
- Câncer colorretal (CCR) metastático que tenham sido previamente tratados com, ou não sejam considerados candidatos para, as terapias disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR.

Indicação proposta pelo demandante para avaliação da Conitec*:

Tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe.

Recomendação inicial da Conitec:

O Comitê de Medicamentos da Conitec, recomendou inicialmente a não incorporação do regorafenibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe.

*De acordo com o §6º do art. 32 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1/2017, o pedido de incorporação de uma tecnologia em saúde deve ter indicação específica. Portanto, a Conitec não analisará todas as hipóteses previstas na bula em um mesmo processo.

O que são os tumores do estroma gastrointestinal (GIST)?

Os tumores do estroma gastrointestinal (GIST, na sigla em inglês para Gastrointestinal Stromal Tumor) são um tipo raro de câncer que se origina nas células do trato gastrointestinal. Esses tumores têm sua origem nas células mesenquimais, que formam o tecido de suporte desses órgãos, e são classificados como vários subtipos de sarcomas, pois são tumores que afetam os tecidos conjuntivos e moles do corpo.

A maioria dos GIST (75%) ocorre no estômago ou no intestino delgado, mas esses tumores também podem aparecer em outras partes do sistema digestivo, como o cólon, o reto e até no apêndice. Em casos mais raros, os GIST podem surgir em áreas fora do trato digestivo, como na região ao redor do estômago (omento), no mesentério (parte do intestino) ou no

retroperitônio (área atrás da cavidade abdominal).

Estima-se que a cada ano, aparecem de 10 a 15 casos de GIST para cada milhão de pessoas. A maioria dos casos acontece em adultos, com idades entre 60 e 65 anos, e não há diferença de quantidade entre homens e mulheres. Para os GIST esporádicos, que são os casos que não têm uma causa conhecida, não há fatores de risco específicos. Porém, algumas síndromes hereditárias (doenças que podem ser passadas de pais para filhos), que ocorrem principalmente na infância, podem aumentar a chance de desenvolver a doença. As principais síndromes relacionadas ao GIST são: Síndrome da Tríade de Carney, Síndrome de Carney-Stratakis e Neurofibromatose 1.

Como os pacientes com GIST são tratados no SUS?

O tratamento dos tumores GIST é orientado pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal publicado em 2014. As opções terapêuticas incluem cirurgia, radioterapia e tratamento medicamentoso sistêmico e variam de acordo com o estágio da doença no momento do diagnóstico e do prognóstico do paciente.

Como terapia medicamentosa, o PCDT atual recomenda o uso de mesilato de imatinibe, que deve ser administrado nas seguintes situações:

- a) como quimioterapia adjuvante após a cirurgia, com ou sem remoção completa do tumor;
- b) como quimioterapia paliativa para doença avançada ou metastática, que pode ou não se tornar operável.

No caso de doença metastática ou recidivada, o PCDT recomenda aumentar a dose de imatinibe (400 mg, duas vezes ao dia) se houver progressão. Porém, apenas para aqueles pacientes que toleram bem o tratamento. Há evidências de que continuar o uso de imatinibe, mesmo com a progressão da doença, pode retardar a sua evolução, sendo melhor do que interromper o tratamento.

No contexto do SUS, atualmente, não há uma opção terapêutica para os pacientes com GIST na segunda linha de tratamento.

Medicamento analisado: regorafenibe

A Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial de Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) solicitou à Conitec a avaliação da incorporação, ao SUS,

do regorafenibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe. Essa é uma demanda surgiu durante o processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tumor do Estroma Gastrointestinal.

O regorafenibe é um medicamento oral que bloqueia várias proteínas quinases, sendo especialmente eficaz ao bloquear a KIT mutante, que é uma proteína oncogênica importante envolvida na formação e desenvolvimento dos tumores no trato gastrointestinal. Em síntese, o regorafenibe inibe a KIT mutante, e consequentemente, bloqueia a proliferação de células tumorais.

Esse medicamento é comercializado em comprimidos revestidos de 40 mg de regorafenibe. A dose diária recomendada é de 160 mg (4 comprimidos de 40 mg cada), a serem ingeridos via oral, uma vez ao dia, durante 3 semanas, seguidas de pausa de uma semana sem usar o medicamento, completando um ciclo de 4 semanas.

Na análise sobre a segurança e eficácia do medicamento, foram identificadas duas publicações, que avaliaram o regorafenibe em pacientes com GIST avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe. De acordo com esses estudos, o regorafenibe mostrou maior eficácia no prolongamento do período entre o início do tratamento e o avanço da doença (sobrevida livre de progressão) quando comparado ao placebo. Esse efeito se manteve em pacientes resistentes ao imatinibe e sunitinibe. Contudo, não houve diferença significativa no tempo médio de sobrevivência dos pacientes após o diagnóstico (sobrevida global) entre os grupos. Quanto à segurança, o uso do regorafenibe foi associado a presença de mais eventos adversos do que o placebo. No entanto, esses eventos adversos foram considerados gerenciáveis, com a reação mão-pé e hipertensão sendo as mais frequentemente registradas.

Em relação aos aspectos econômicos, para a avaliação do custo-efetividade, que compara o custo de uma tecnologia em relação aos benefícios que ela pode oferecer, foi utilizado a análise de sobrevida particionada (PartSA), já que este tem sido um modelo usado recorrentemente nas terapias oncológicas. Nesta análise, considera-se a efetividade e os custos de um tratamento ao longo do tempo, levando em conta os estados de saúde. A PartSA considerou o impacto do tratamento ao longo da vida do paciente. Em geral, o regorafenibe apresentou maior benefício adicional em relação ao tratamento comparado, tanto em termos de anos a mais de sobrevivência após o tratamento quanto de anos de vida adicionais dos pacientes com qualidade de vida. Porém, esses valores foram considerados acima do que é considerável aceitável o SUS custear para o tratamento de doenças graves. Deste modo, o tratamento com regorafenibe não foi considerado custo-efetivo, pois o seu custo foi considerado mais alto por resultado de saúde.

Com base nesses dados, o impacto orçamentário da incorporação do regorafenibe no SUS estaria associada a um acréscimo de R\$ 6 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 21 milhões no quinto ano de análise, totalizando R\$ 69 milhões em cinco anos.

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 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 dose 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 dose 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 dose de 120 mg, como é avaliada a resposta ao tratamento e se, no seu caso, o oncologista havia considerado a possibilidade de reduzir a dose 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 dose 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 dose. 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 dose 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](#).

Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a não incorporação, ao SUS, do regorafenibe para o tratamento de indivíduos com tumor do estroma gastrointestinal (GIST) avançado ou metastático, após falha ao imatinibe e sunitinibe. Esse tema foi discutido durante a 139ª Reunião Ordinária da Comissão, realizada nos dias 2, 3 e 4 de abril de 2025. Na ocasião, o Comitê de Medicamentos reconheceu o benefício clínico do regorafenibe, mas destacou que a possível incorporação da tecnologia estaria associada a uma elevada razão de custo-utilidade incremental e elevado impacto orçamentário para o SUS.

Dessa forma, entende-se que as contribuições recebidas durante a consulta pública poderão ajudar a compreender melhor os seguintes aspectos:

- Como foi o processo para o diagnóstico do GIST?
- Fez uso do regorafenibe em qual dose?
- Há quanto tempo ou por quanto tempo usa/usou regorafenibe?
- Houve estabilização da condição de saúde com o uso do regorafenibe?
- Apresentou eventos adversos com o uso do regorafenibe? Se sim, quais?

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 34, durante 20 dias, no período de 30/05/2025 a 18/06/2025, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Clique [aqui](#) para enviar sua contribuição.

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).