

**Dossiê ANS – STIVARGA® (regorafenibe) para o
tratamento do carcinoma colorretal (CCR)
metastático em terceira linha**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Dossiê ANS: Revisão Sistemática – STIVARGA® (regorafenibe)
para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em
terceira linha**

Análise de impacto orçamentário apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do regorafenibe para o tratamento do carcinoma colorretal metastático em 3ª linha. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo
2019

SUMÁRIO

Lista de Figuras.....	5
Lista de Tabelas.....	6
Glossário	7
1. Introdução	9
1.1. Visão geral.....	9
1.2. Fisiopatologia E IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO	9
1.2.1. Diagnóstico.....	11
1.2.2. Estadiamento	11
1.3. Câncer colorretal metastático.....	13
1.4. Descrição da tecnologia.....	18
1.4.1. STIVARGA® (regorafenibe)	18
2. STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha: Revisão sistemática da literatura - Eficácia e segurança.....	20
2.1. Objetivo	20
2.2. Métodos.....	20
2.2.1. Definindo a pergunta PICO.....	20
2.2.2. Bases de Dados	21
2.2.3. Busca manual de dados.....	21
2.2.4. Termos utilizados na busca de estudos	22
2.2.5. Identificação dos estudos.....	23
2.2.6. Resumo da evidência	23
2.3. Resultados.....	23
2.3.1. Identificação e seleção dos estudos.....	23
2.3.2. Avaliação do risco de viés dos estudos	45
3. STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha: Revisão narrativa de estudos observacionais	45
3.1. REBECCA - Estudo multicêntrico conduzido em programa de uso compassivo: resultados de sobrevida, segurança e fatores prognósticos para desfechos de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático refratário a terapias padrão (48)	45

3.2. CONSIGN – Estudo de coorte prospectivo para avaliação da segurança e eficácia de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático (49)	46
3.3. Japanese PMS - Seguimento de avaliação pós-registro da segurança e eficácia de regorafenibe em pacientes japoneses com câncer colorretal metastático (51).....	47
3.4. CORRELATE – Estudo prospectivo, observacional, da segurança e efetividade de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático na prática clínica (52).....	48
3.5. RECORA – Estudo observacional prospectivo da eficácia e segurança de regorafenibe no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático tratados na prática clínica na alemanha (54).....	49
4. Conclusões	50
5. Referências	52

Lista de Figuras

Figura 1. Desenvolvimento do câncer colorretal a partir de pólipos de mucosa colônica. ...	10
Figura 2. Estadiamento do Câncer de Cólon - adaptado dos guidelines do NCCN (3).	13
Figura 3. Taxa de sobrevida global em cinco anos de câncer colorretal* (22).	14
Figura 4. Diretrizes norte-americanas de tratamento do CCR metastático.	16
Figura 5. Diretrizes norte-americanas de tratamento do CCR metastático (continuação). .	17
Figura 6. STIVARGA® (regorafenibe) - estrutura molecular e mecanismo de ação (Adaptado de Wilhelm <i>et al.</i> , 2011 (34)).	19
Figura 7. Gráfico PRISMA contendo o fluxo de seleção dos estudos.	25
Figura 8. Sobrevida global: Análise de Kaplan-Meier, população de intenção de tratamento (ITT).	29
Figura 9. Sobrevida global: Análise de Kaplan-Meier, população de intenção de tratamento (ITT).	35
Figura 10. Sobrevida global do estudo ReDOS.	40
Figura 11. Metanálise de sobrevida global dos estudos fase III de regorafenibe e placebo.	42
Figura 12. Metanálise de sobrevida livre de progressão dos estudos de fase III de regorafenibe e placebo.	42
Figura 13. Análise direta de sobrevida global entre regorafenibe versus placebo e TAS-102 versus placebo.	43
Figura 14. Análise direta de sobrevida livre de progressão entre regorafenibe versus placebo e TAS-102 versus placebo.	44
Figura 15. Análise indireta entre regorafenibe e TAS-102 para Sobrevida Global e sobrevida livre de progressão.	44

Lista de Tabelas

Tabela 1. Pergunta PICO para a revisão sistemática da literatura avaliando o valor de STIVARGA® (regorafenibe).....	21
Tabela 2. Termos de busca – Medline.....	22
Tabela 3. Termos de busca – Central.....	23
Tabela 4. Termos de busca – LILACS.....	23
Tabela 5. Características basais dos pacientes do estudo.....	28
Tabela 6. Análise de subgrupos.....	30
Tabela 7. Eventos adversos relacionados a droga mais comuns.....	31
Tabela 8. Características basais dos pacientes do estudo (população de intenção de tratamento, ITT).....	34
Tabela 9. Análise de subgrupos.....	36
Tabela 10. CONCUR - Eventos adversos relacionados à droga mais comuns.....	37
Tabela 11. Características demográficas da população do estudo.....	39

Glossário

5-FU	5-fluorouracil
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BSC	<i>Best supportive care</i> - Melhores cuidados de suporte
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CapOx	Quimioterapia a base de capecitabina e oxaliplatina
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CCR	Câncer colorretal
CCRm	Câncer colorretal metastático
CHC	Carcinoma hepatocelular
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Status performance</i> funcional do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFr	Receptor do fator de crescimento epitelial
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
FOLFIRI	Quimioterapia a base de 5-fluorouracil + leucovorin e irinotecano
FOLFOX	Quimioterapia a base de 5-fluorouracil + leucovorin e oxaliplatina
GIST	Tumores estromais gastrintestinais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITT	População de intenção de tratamento
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Sciences Database</i>
LV	leucovorin
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>

NCPE	<i>Health Service Executive/ National Center for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PI3K	fosfatidilinositol 3-quinase
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PS	<i>Performace status</i>
RR	Razão de risco
RTK	Receptor de tirosina quinase
SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
TEAE	Incidência de eventos adversos emergentes do tratamento
TK	Tirosina quinase
TPP	Tempo até progressão
VEGFR	Receptor do fator de crescimento do endotélio vascular

1. Introdução

1.1. VISÃO GERAL

O câncer colorretal (CCR), ou câncer de intestino, é o terceiro tipo mais comum de câncer globalmente (cerca de 10% de todos os diagnósticos de câncer) e a quarta causa de morte relacionada ao câncer, chegando a 8,5% de todas as mortes por câncer - apesar de variações geográficas na incidência, considerando homens e mulheres (1). Estima-se que a incidência e mortalidade do CCR aumentem com o tempo, chegando a 2,4 milhões e 1,3 milhões por ano, respectivamente, em 2035 (1) devido ao aumento da expectativa de vida e dos fatores de risco relacionados à dieta e estilo de vida. Desta forma, é fundamental o desenvolvimento de novas terapias, bem como o fortalecimento dos programas de prevenção e triagem para a doença.

Para o Brasil, estimam-se 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens (8,1% dos cânceres masculinos) e 18.980 em mulheres (9,4%) para cada ano do biênio 2018-2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,83 casos novos a cada 100 mil homens e 17,90 para cada 100 mil mulheres. É o terceiro mais frequente em homens e o segundo entre as mulheres (2). O câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na Região Sudeste (23,29/100 mil) e o terceiro nas Regiões Sul (22,17/100mil), o que caracteriza sua maior incidência em regiões mais urbanas. (2)

1.2. FISIOPATOLOGIA E IMPLICAÇÕES NO TRATAMENTO

O CCR é causado por células malignas que se multiplicam de forma incontrolável nos tecidos do cólon ou reto, e diversos fatores de risco têm sido identificados – entre eles idade, obesidade e estilo de vida; história familiar da doença ou alterações intestinais hereditárias (polipose adenomatosa familiar ou CCR hereditário); e doença inflamatória intestinal. (3,4)

A maior parte dos CCR se desenvolve a partir de pólipos não cancerosos na camada interna do cólon ou reto. Mutações cumulativas causam alterações nas proteínas que regulam o ciclo celular, levando à divisão celular descontrolada e ao crescimento e oncogênese tecidual (5). O desenvolvimento adicional do tumor é também regulado por outros mecanismos como a angiogênese - processo de formação de vasos sanguíneos que levam oxigênio e nutrição para o tumor, favorecendo seu crescimento e metástase (6) – e a interação com as células do estroma por vias de sinalização, permitindo a invasão tumoral em camadas mais profundas da parede intestinal e em outros tecidos (7) (Figura 1).

Tanto a oncogênese quanto a angiogênese e as interações com o estroma são influenciadas e reguladas pelas tirosina quinases (TKs), uma grande família de proteínas que controla diversas funções celulares ao ativar ou inibir vias de sinalização complexas (8). Entre essas proteínas, destacam-se as da família RAS, como KRAS e NRAS, BRAF e MAPK/RAF1, entre outras (8-10). As TKs são ativadas por receptores de superfície chamados de receptores de tirosina quinase (RTKs), tais como o receptor do fator de crescimento epitelial (EGFr) e o receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFr) (8,11,12). Em células normais, esses receptores são ativados somente em resposta à ligação de fatores de crescimento do meio extracelular; porém, quando mutados, podem se tornar ativos mesmo na ausência desses fatores, desencadeando ativação constante e processos de oncogênese e angiogênese, entre outros, que levam ao câncer (5,8).

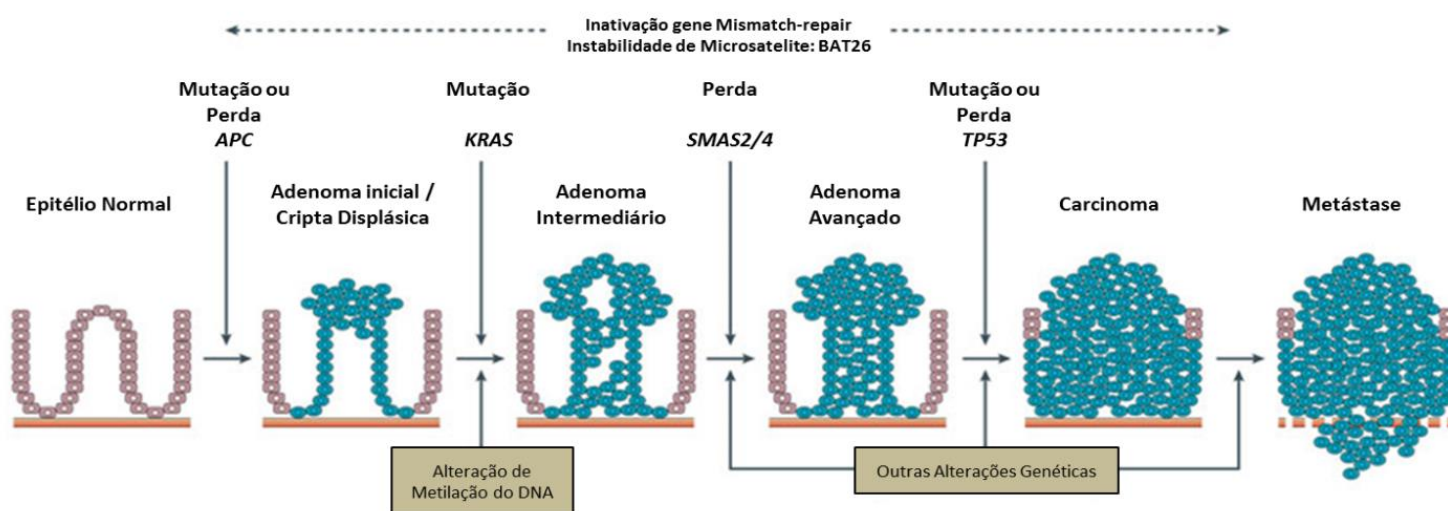


Figura 1. Desenvolvimento do câncer colorretal a partir de pólipos de mucosa colônica.

Nos últimos anos, tem sido grande o enfoque dado à família de tirosina quinases RAF no CCR. Foi demonstrado que mutações no gene KRAS ocorrem em 30-50% dos casos da doença (13-17) e que mutações de NRAS ocorrem em 3% deles (ambos pertencentes a via do proto oncogene RAS) (10). Essas mutações são altamente preditivas da ausência de efeito das terapias-alvo inibidoras do EGFR, tais como cetuximabe ou panitumumabe (3,8-10,18). Desta forma é recomendado o teste para mutações de KRAS e NRAS ao momento do diagnóstico da doença metastática, a fim de direcionar a terapia. A eficácia do inibidor de VEGF bevacizumabe não é afetada pela presença de mutações de RAS (3). Outras mutações com implicações prognósticas são as mutações BRAF, associadas a um pior prognóstico devido à resistência a inibidores de EGFR em pacientes com KRAS selvagem (19,20). O fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) é outro potencial biomarcador: quando mutado piora o prognóstico de pacientes com mutação no KRAS tratados com inibidores de EGFR

(21). Assim, a avaliação de pacientes quanto à presença de mutações em genes que sejam preditivas de melhor ou pior efeito terapêutico tem crescido significativamente a fim de se identificar a melhor terapia para cada indivíduo.

1.2.1. Diagnóstico

Procedimentos como sigmoidoscopia e colonoscopia ou exames não invasivos como tomografia computadorizada fazem parte da avaliação diagnóstica; porém, o diagnóstico é confirmado através de biópsia. Sendo assim, a colonoscopia é considerada o exame padrão-ouro no diagnóstico do câncer colorretal. Do ponto de vista histológico, em sua maior parte, os CCR são adenocarcinomas, sendo mais comuns os subtipos adenocarcinoma não mucinoso (aproximadamente 90% dos casos), adenocarcinomas mucinosos ou coloides (cerca de 10%), e carcinomas em anel de sinete (aproximadamente 1%) (22,23). Os exames atuais de biologia molecular e genômica avaliam a presença ou não das mutações descritas a fim de melhor direcionar a terapia.

Infelizmente, para a maior parte dos casos, o diagnóstico ocorre somente após o início dos sintomas. Os sintomas dependem da localização do tumor e da presença ou não de metástases, e incluem mudanças no hábito intestinal, sensação de evacuação incompleta, sangramento intestinal ou presença de sangue nas fezes, anemia, e perda de peso e apetite (24).

1.2.2. Estadiamento

O estadiamento do câncer colorretal é baseado no sistema TNM. As diferentes categorias refletem curvas muito semelhantes de sobrevida para os tumores de cólon e reto, motivo pelo qual estes dois tumores dividem o mesmo sistema de estadiamento (3).

A oitava edição do manual de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) foi publicada em 2016 e descreve que tumores T1 são aqueles que envolvem a submucosa; T2 invadem a submucosa até a camada muscular própria porém sem invadi-la; os tumores classificados como T3 são aqueles que invadem até a camada muscular própria; os tumores T4a invadem até a superfície do peritônio visceral e T4b, aqueles que invadem ou aderem à estruturas e/ou órgãos adjacentes. O componente T do estadiamento do câncer colorretal é de extrema relevância prognóstica (25-27).

A classificação do acometimento linfonodal locorregional inclui N1a, onde há apenas um linfonodo acometido; N1b onde dois ou três linfonodos estão acometidos; N2a para o envolvimento de quatro a seis linfonodos e N2b para casos onde há o acometimento de sete ou mais linfonodos. Implantes tumorais no mesentério, na subserosa ou mesmo tecidos pericólicos ou perirretais que não peritonealizados na ausência de acometimento

linfonodal regional estão classificados como N1c. A cada categoria T, a sobrevida se correlaciona inversamente com as categorias N mencionadas (3).

Quando são identificadas metástases em sítio único (exemplo: fígado ou mesmo linfonodos não locorregionais), caracteriza-se como doença M1a. A categoria M1b é utilizada quando são identificados múltiplos sítios de metástases. Já quando há carcinomatose peritoneal, utiliza-se a classificação M1c. Pacientes com acometimento peritoneal apresentam menores sobrevidas livre de progressão e global, em comparação àqueles que não o tem (28).

As diferentes combinações entre as categorias T, N e M nos fornecem o estadiamento clínico (Figura 2).

Na avaliação radiológica inicial para o estadiamento clínico, recomenda-se a utilização de tomografias computadorizadas de tórax, abdome e pelve com contraste endovenoso e oral, na ausência de quaisquer contraindicações ao contraste iodado, a fim de avaliar a extensão local, acometimento locorregional assim como da presença ou não de metástases à distância. Deve-se considerar a realização de ressonância magnética de pelve para melhor avaliação da extensão locorregional dos tumores retais.

O PET-CT não é rotineiramente indicado no estadiamento inicial dos tumores colorretais, sendo indicado em casos selecionados de pacientes com metástases potencialmente ressecáveis com intuito curativo (3).

· TX	· O tumor primário não pode ser avaliado
· T0	· Não há evidência de tumor primário
· Tis	· Carcinoma "in situ": intra-epitelial ou invasão da lâmina própria
· T1	· Tumor que invade a submucosa
· T2	· Tumor que invade a muscular própria
· T3	· Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos pericólicos não peritonizados
· T4	· Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou que perfura o peritônio visceral
· NX	· Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
· N0	· Ausência de metástases em linfonodos regionais
· N1	· Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais
· N2	· Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
· MX	· A presença de metástase à distância não pode ser avaliada
· M0	· Ausência de metástase à distância
· M1	· Presença de metástase à distância

Agrupamento por estádios			
· 0	· Tis	· N0	· M0
· I	· T1,2	· N0	· M0
· IIA	· T3	· N0	· M0
· IIB	· T4	· N0	· M0
· IIIA	· T1,2	· N1	· M0
· IIIB	· T3,4	· N1	· M0
· IIIC	· Qualquer T	· N2	· M0
· IV	· Qualquer T	· Qualquer N	· M1

Figura 2. Estadiamento do Câncer de Cólon - adaptado dos guidelines do NCCN (3).

1.3. CÂNCER COLORRETAL METASTÁTICO

Aproximadamente 25% dos pacientes têm apresentação inicial de CCR em estágio metastático e cerca de 60% dos pacientes desenvolverão metástases durante o curso da doença, independente do tratamento (28,29). No estágio metastático, os pacientes têm prognóstico bastante reservado: enquanto as taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos no estágio I superam 90%, essa possibilidade cai para menos de 10% para pacientes no estágio IV (metastático), o que configura uma importante necessidade médica não atendida (22) (Figura 3).

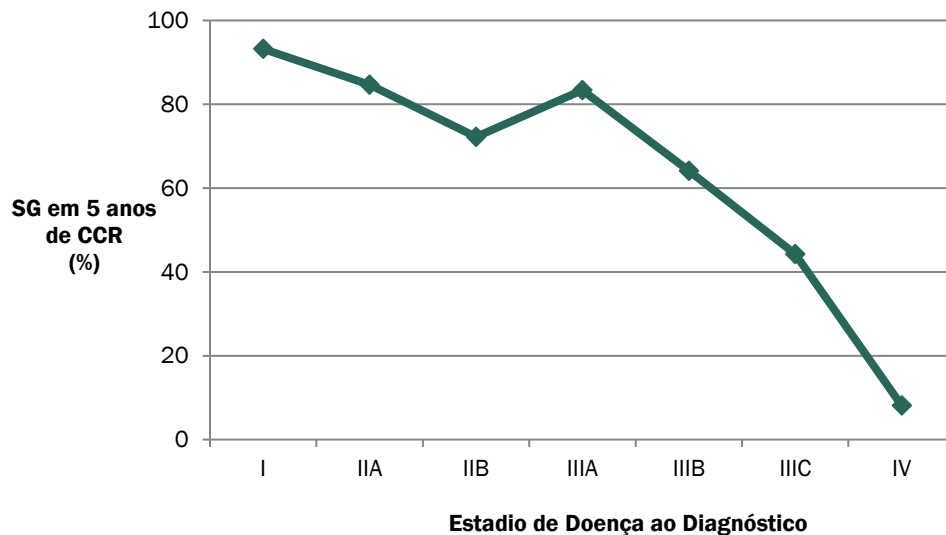


Figura 3. Taxa de sobrevivência global em cinco anos de câncer colorretal* (22).

*Dados baseados no sistema de estadiamento prévio, portanto não incluem estágios IIC ou IVA/B.

O tratamento do CCR metastático depende do local e extensão das metástases. Ressecção cirúrgica de tumores recorrentes do intestino e metástases à distância são opções viáveis para poucos pacientes neste estágio (apenas 10-20% dos pacientes com metástases hepáticas exclusivas) (3). Para os demais pacientes, o tratamento é sistêmico, à base de quimioterapia paliativa isolada ou em combinação com agentes biológicos; ou agentes mais recentes para pacientes refratários como o regorafenibe. O tratamento de suporte e os melhores cuidados de suporte devem ser sempre oferecidos, e em alguns casos, pode-se considerar a opção de inclusão em estudos clínicos com novas terapias.

O tratamento sistêmico de primeira linha se baseia no uso de combinações de quimioterapia. A quimioterapia inibe a síntese de DNA, bloqueia a divisão celular e inibe o crescimento tumoral (3); o uso de combinações se justifica pela ação sinérgica dos diferentes fármacos, com o objetivo de maximizar a eficácia (3). Em geral, essa abordagem terapêutica não é direcionada, e linhagens celulares normais de rápida divisão são também afetadas – tais como as células imunológicas, do sangue, do revestimento do aparelho digestivo e folículos capilares – levando à toxicidade significativa. Os esquemas quimioterápicos mais usados no tratamento do CCR são combinações de 5-fluorouracil (5-FU), que previne a síntese de DNA, leucovorin (LV) ou ácido folínico (que aumentam a atividade de 5-FU), oxaliplatina e irinotecano (previnem a replicação de DNA) e capecitabina (que é convertida em 5-FU no organismo). Esses esquemas são conhecidos como FOLFOX (5-FU + LV + oxaliplatina), FOLFIRI (5-FU + LV + irinotecano) e CapOx ou XELOX, e a escolha do esquema depende das terapias usadas anteriormente e da avaliação do perfil de tolerância do tratamento para cada paciente (3). Em casos selecionados, em pacientes com bom

performance status, sem comorbidades significativas e com alto volume de doença, existe ainda a possibilidade de esquemas onde há a combinação de 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e irinotecano, conhecidos como FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI (31).

As terapias biológicas bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe são recomendadas para uso em primeira ou segunda linhas, em combinação com quimioterapia. Nos pacientes com o gene KRAS mutado – o que causa a ativação da via tirosina quinase KRAS, resultando em oncogênese e angiogênese, independentemente da ativação do EGFR pelo fator de crescimento – não há benefício com os inibidores de EGFR. Desta forma, esses agentes não têm ação e não devem ser usados nesses pacientes, apenas naqueles com KRAS não mutado ou selvagem. Os agentes anti-EGFR também são recomendados em linhas mais tardias de tratamento, caso não tenham sido utilizados anteriormente. Outros biomarcadores têm sido identificados recentemente, como a lateralidade do tumor: tumores primários de cólon direito apresentam resultados de sobrevida significativamente piores do que tumores primários de cólon esquerdo, e pacientes com tumores primários de cólon esquerdo e RAS selvagem devem ser preferencialmente tratados com terapia anti-EGFR, ao passo que pacientes com tumores primários de cólon direito têm como opção a quimioterapia associada ao bevacizumabe, embora a melhor alternativa para esses pacientes ainda deva ser definida (32).

O desenvolvimento de novas drogas para o cenário de tratamento do CCR metastático, como o regorafenibe, o ziv-aflibercepte, o ramucirumabe, o TAS-102, e agentes imunoterápicos buscam preencher uma necessidade médica não atendida, dado que estes pacientes carecem de opções terapêuticas. O ziv-aflibercepte e o ramucirumabe são agentes biológicos anti-VEGFR para uso combinado com alguns esquemas quimioterápicos preferencialmente em segunda linha de tratamento; já o regorafenibe é um agente oral inibidor de múltiplas vias tirosina quinases envolvidas na angiogênese tumoral, oncogênese, metástase e imunidade tumoral para sequência do tratamento como opção de terceira linha de tratamento; o TAS-102 é uma combinação de trifluridina e tipiracil de uso oral que está no processo inicial de aprovação no país. Os inibidores de *checkpoint* imune da via do PD-1/PD-L1, nivolumabe e pembrolizumabe, estão sendo estudados para pacientes portadores de neoplasia colorretal com instabilidade de microsatélite. Porém vale ressaltar que também não são aprovadas para esta indicação no Brasil.

As Figuras 4 e 5 correspondem à versão mais recente das diretrizes norte-americanas de tratamento do CCR metastático (3). Nessas recomendações, regorafenibe e TAS-102 aparecem como opções de tratamento para pacientes que progrediram a todas as linhas prévias de tratamento.

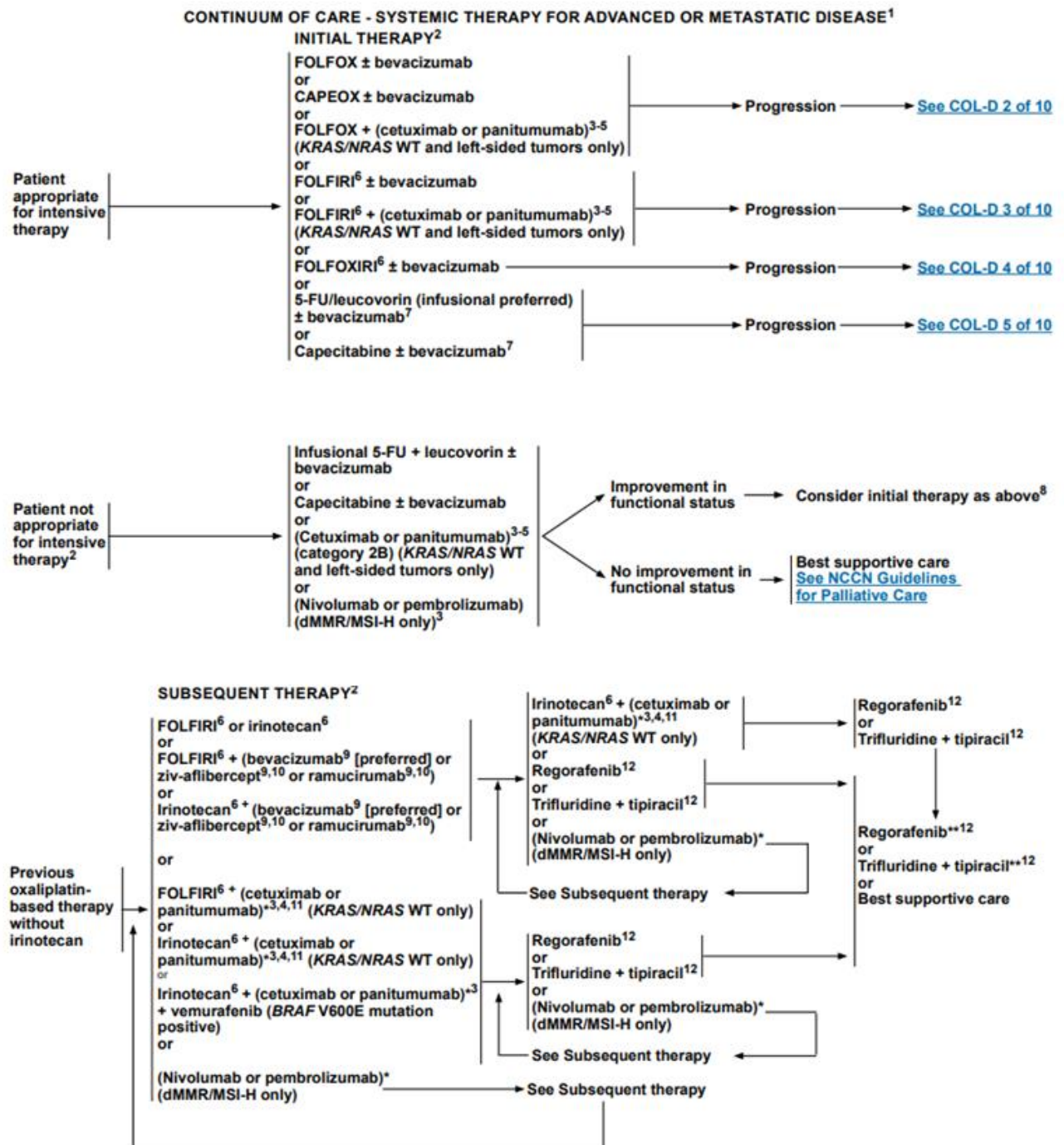


Figura 4. Diretrizes norte-americanas de tratamento do CCR metastático.

Em resumo, apesar das recentes descobertas e inovações terapêuticas, o CCR metastático ainda é uma doença de alta prevalência e mortalidade para a qual permanecem importantes necessidades não atendidas. Novas abordagens terapêuticas são necessárias para atender aos diferentes perfis de pacientes e linhas posteriores de tratamento, após a falha à quimioterapia de primeira linha e biológicos.

1.4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

1.4.1. STIVARGA® (regorafenibe)

1.4.1.1. Nome e substância

O STIVARGA® (regorafenibe) apresenta-se sob a forma de comprimido revestido e que contém 40 mg da substância regorafenibe.

1.4.1.2. Indicação

STIVARGA® (regorafenibe), no escopo deste dossiê e conforme bula, é indicado para o tratamento de pacientes adultos com 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. (39)

STIVARGA® (regorafenibe) também é indicado para o tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe; e carcinoma hepatocelular (CHC) que tenham sido previamente tratados com sorafenibe.(39)

1.4.1.3. Mecanismo de ação

Sendo uma molécula pertencente à classe das difenilureias, o STIVARGA® (regorafenibe) atua na inibição da atividade das proteínas quinases (33). Comparando sua molécula com a de um outro integrante desta mesma classe, sorafenibe, observa-se que o STIVARGA® (regorafenibe) contém um átomo de flúor adicional no anel fenílico central (33). Apesar das duas moléculas possuírem mecanismos de ação semelhantes, o átomo de flúor adicional do STIVARGA® (regorafenibe) confere uma melhor eficácia na ação inibitória da tirosina quinases envolvidas na tumorigênese (34).

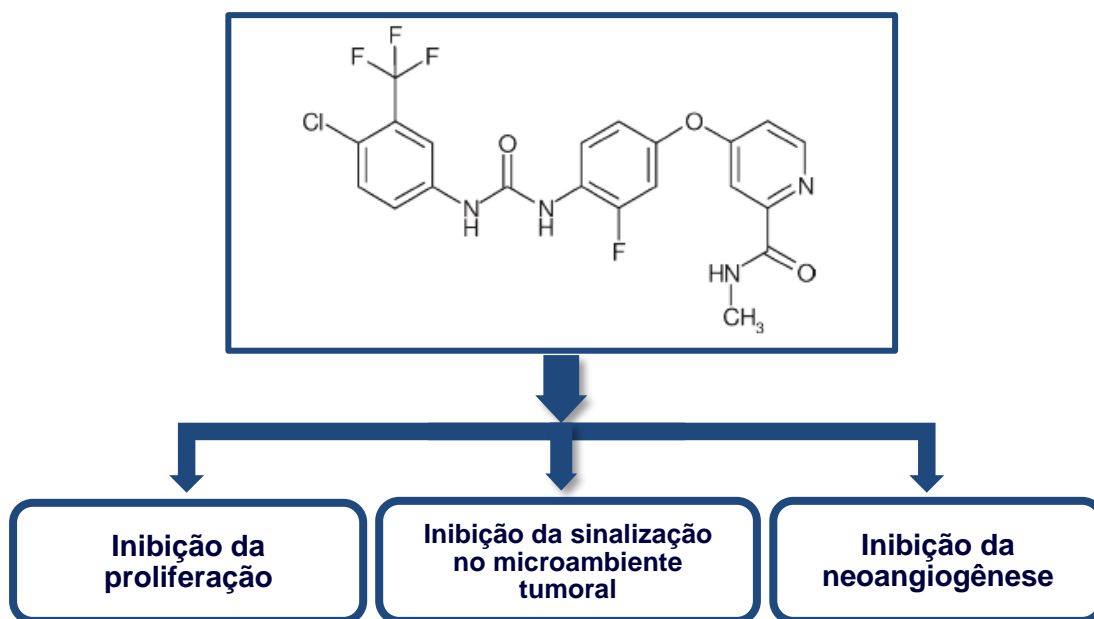


Figura 6. STIVARGA® (regorafenibe) - estrutura molecular e mecanismo de ação (Adaptado de Wilhelm *et al.*, 2011 (34)).

O STIVARGA® (regorafenibe) possui uma estrutura única que tem como alvo múltiplas proteínas quinases associadas ao processo de crescimento de células tumorais e angiogênicos, incluindo seus respectivos receptores (34).

A atividade farmacológica do STIVARGA® (regorafenibe) promove a inibição de receptores angiogênicos, VEGFR1, 2 e 3, TIE2 e estromais, PDGFR- β e FGFR. Estes promovem neovascularização tumoral, estabilização de vasos e formação de vasos linfáticos, desempenhando assim, uma função importante contribuindo para o desenvolvimento de tumores e formação de metástases (34,35).

Por fim, atua também na regulação envolvida nos processos de oncogênese, o qual se dá pela divisão celular e crescimento do tecido tumoral, por meio de vias de sinalização RAS/MAPK. A regulação desse tipo de processo é realizada por uma série de proteínas e receptores, entre eles as tirosina quinases. O STIVARGA® (regorafenibe) atua na inibição dessas tirosinas quinases receptoras oncogênicas, como por exemplo, KIT, RET, RAF1, BRAF, B-RAV600E e RAF, obtendo ampla resposta na diminuição de células tumorais (34,36).

1.4.1.4. Farmacodinâmica

O STIVARGA® (regorafenibe) é administrado via oral, absorvido no trato gastrointestinal passando para o sistema circulatório, no qual é metabolizado no fígado resultando em dois metabolitos ativos, que são suas formas N-óxido e dimetiladas, que agem

contra VEGFR2, TIE2, KIT e BRAFV600E (37). A concentração do STIVARGA® (regorafenibe) e seus metabolitos ativos no plasma é oscilante, devido ao ciclo enterohepático com picos nas primeiras seis horas, no período de seis a oito horas e no período até às 24 horas. Devido à acumulação do fármaco e metabolitos no plasma seu tempo de meia-vida varia entre 20 a 40 horas (38). No plasma, as moléculas se ligam às proteínas plasmáticas, com fração ligante de até 99%. Esta fração ligante é inativa (37).

1.4.1.5. Posologia

STIVARGA® (regorafenibe) possui dose recomendada de 160 mg via oral, uma vez ao dia, durante três semanas, seguidas de uma semana sem terapia. Logo, possui seus ciclos de terapia com duração de quatro semanas cada (39).

Modificações ou interrupções de dose serão necessárias, com base na segurança e tolerabilidade individual. A dose diária mínima é de 80 mg e a dose diária máxima recomendada é de 160 mg (39).

2. STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha: Revisão sistemática da literatura - Eficácia e segurança

2.1. OBJETIVO

O objetivo desta revisão é identificar e descrever os estudos avaliando a eficácia e segurança de STIVARGA® (regorafenibe) no tratamento em terceira linha de pacientes com carcinoma colorretal (CCR) metastático, em comparação com outros tratamentos ou placebo.

Adicionalmente a esta revisão sistemática, foi feita uma revisão narrativa da literatura sobre estudos observacionais de STIVARGA® (regorafenibe) no tratamento de pacientes com CCR metastático, a fim de descrever os dados mais robustos e atuais sobre o uso dessa medicação no contexto de mundo real.

2.2. MÉTODOS

2.2.1. Definindo a pergunta PICO

A metodologia da revisão sistemática se baseou em uma pergunta desenvolvida com base no modelo PICO (Paciente, Intervenção, Comparadores, *Outcome* [desfecho]) (Tabela 1).

Tabela 1. Pergunta PICO para a revisão sistemática da literatura avaliando o valor de STIVARGA® (regorafenibe).

P	Pacientes com carcinoma colorretal na terceira linha de tratamento
I	STIVARGA® (regorafenibe)
C	Comparador ativo ou placebo
O	Desfechos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vida, tais como sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para progressão, tempo para falha ao tratamento, duração do controle de doença, resposta ao tratamento, medidas de qualidade de vida e segurança

2.2.2. Bases de Dados

Foi feita uma pesquisa nas bases de dados (*databases*) utilizando-se uma estratégia ampla de busca, a fim de maximizar a sensibilidade e especificidade. As seguintes bases de dados foram utilizadas:

- Medline: MEDLINE: *United States National Library of Medicine and the National Institutes of Health Medical Database*, usando a interface PubMed - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.
- LILACS: *Latin American and Caribbean Health Sciences Database* - <http://lilacs.bvsalud.org>.
- CENTRAL: *Cochrane Central Register of Controlled Trials* - <http://www.cochranelibrary.com>.
- Bases de trabalhos apresentados nas conferências *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2017.

2.2.3. Busca manual de dados

Os bancos de apresentações científicas realizadas em congressos da área de oncologia foram revistos manualmente para identificação de possíveis dados adicionais e recentes que ainda não tenham sido publicados na forma de artigo.

- American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 2018.
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) – 2017.
- European Society of Medical Oncology (ESMO) – 2017.

Critérios de Inclusão

- Tipos de estudos: estudos clínicos randomizados.
- Estudos avaliando STIVARGA® (regorafenibe) em monoterapia em câncer colorretal, na dose proposta de 160 mg uma vez ao dia, pelos primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias (via oral).
- Estudos com grupo comparador ativo ou placebo.
- Estudos incluindo pacientes com carcinoma colorretal metastático com duas linhas de tratamento prévias.
- Os desfechos estudados devem incluir algum destes: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, duração do controle de doença, medidas de qualidade de vida e segurança.
- Publicações na forma de artigos completos ou pôsteres completos.
- Publicações em inglês ou português.

Critérios de Exclusão

- Outros tipos de estudos, como estudos observacionais ou estudos não randomizados.
- Estudos que avaliem outras intervenções além do STIVARGA® (regorafenibe).
- Estudos em outras indicações ou que avaliem outras linhas de tratamento.
- Estudos sem grupo de tratamento comparador.
- Publicações disponíveis apenas sob a forma de resumo (*abstracts*).
- Publicações em outras línguas além do inglês ou português.

2.2.4. Termos utilizados na busca de estudos

Os termos utilizados nas buscas nas bases de dados definidas estão demonstrados abaixo.

Tabela 2. Termos de busca – Medline.

#1	(regorafenib OR BAY 73-4506 OR BAY73-4506 OR BAY-73-4506 OR STIVARGA)
#2	(colorectal carcinoma*) OR (colorectal neoplasm*) OR (colorectal AND adenocarcinoma) OR (colon cancer) OR (colorectal cancer*) OR (colorectal tumor*) OR (rectal cancer*) OR (colon carcinoma*) OR (rectal carcinoma*) OR (“colorectal neoplasms [Mesh]”)
#3	random* OR placebo OR clinical trial[ptyp]
#4	#1 AND #2 AND #3

Tabela 3. Termos de busca – Central.

#1	regorafenib
#2	colorectal
#3	carcinoma
#4	#1 AND #2 AND #3

Tabela 4. Termos de busca – LILACS.

#1	regorafenib
#2	colorectal
#3	cancer
#4	#1 AND #2 AND #3

2.2.5. Identificação dos estudos

A pesquisa nas bases de dados foi realizada utilizando-se uma estratégia de busca ampla para maximizar a sensibilidade e especificidade. As duplicatas foram removidas e a literatura foi triada através dos títulos e resumos, utilizando-se os critérios de elegibilidade para identificar os manuscritos que foram incluídos na revisão. Os manuscritos identificados foram então avaliados quanto aos critérios de elegibilidade.

2.2.6. Resumo da evidência

Um diagrama PRISMA ilustra como os estudos foram incluídos (Figura 7). Tabelas apresentam as características-chave dos estudos incluídos, tais como autor, ano de publicação, tipo de estudo, comparador, resultados de desfecho primário e resultados de desfechos secundários. Os estudos incluídos também foram descritos na forma de texto.

2.3. RESULTADOS

2.3.1. Identificação e seleção dos estudos

As bases de dados foram pesquisadas utilizando-se a estratégia de busca descrita. As duplicatas foram removidas, e a literatura foi triada a partir de título e resumo, conforme os critérios de inclusão e exclusão elencados, a fim de se identificar os artigos na íntegra a serem incluídos na revisão (*“first passing”*). Os artigos na íntegra identificados na triagem foram então avaliados e incluídos na revisão caso passassem nos critérios de elegibilidade.

Os estudos que preencheram os critérios de inclusão foram selecionados para a extração dos dados. Os resultados finais da pesquisa foram apresentados conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).

Cinco estudos foram incluídos nesta revisão, conforme demonstrado no gráfico de fluxo PRISMA (Figura 7).

- Estudo de fase III randomizado de regorafenibe *versus* placebo para pacientes com câncer colorretal metastático previamente tratado (estudo CORRECT);
- Estudo de fase III randomizado de regorafenibe *versus* placebo em pacientes da Ásia com câncer colorretal metastático previamente tratado (estudo CONCUR);
- REDOS – estudo de fase II randomizado de otimização de dose do regorafenibe no tratamento do câncer colorretal metastático;
- Uma revisão sistemática que incluiu metanálise dos dois estudos de fase III supracitados;
- Uma revisão sistemática comparando regorafenibe e TAS-102 que incluiu revisão sistemática dos dois estudos de fase III supracitados.

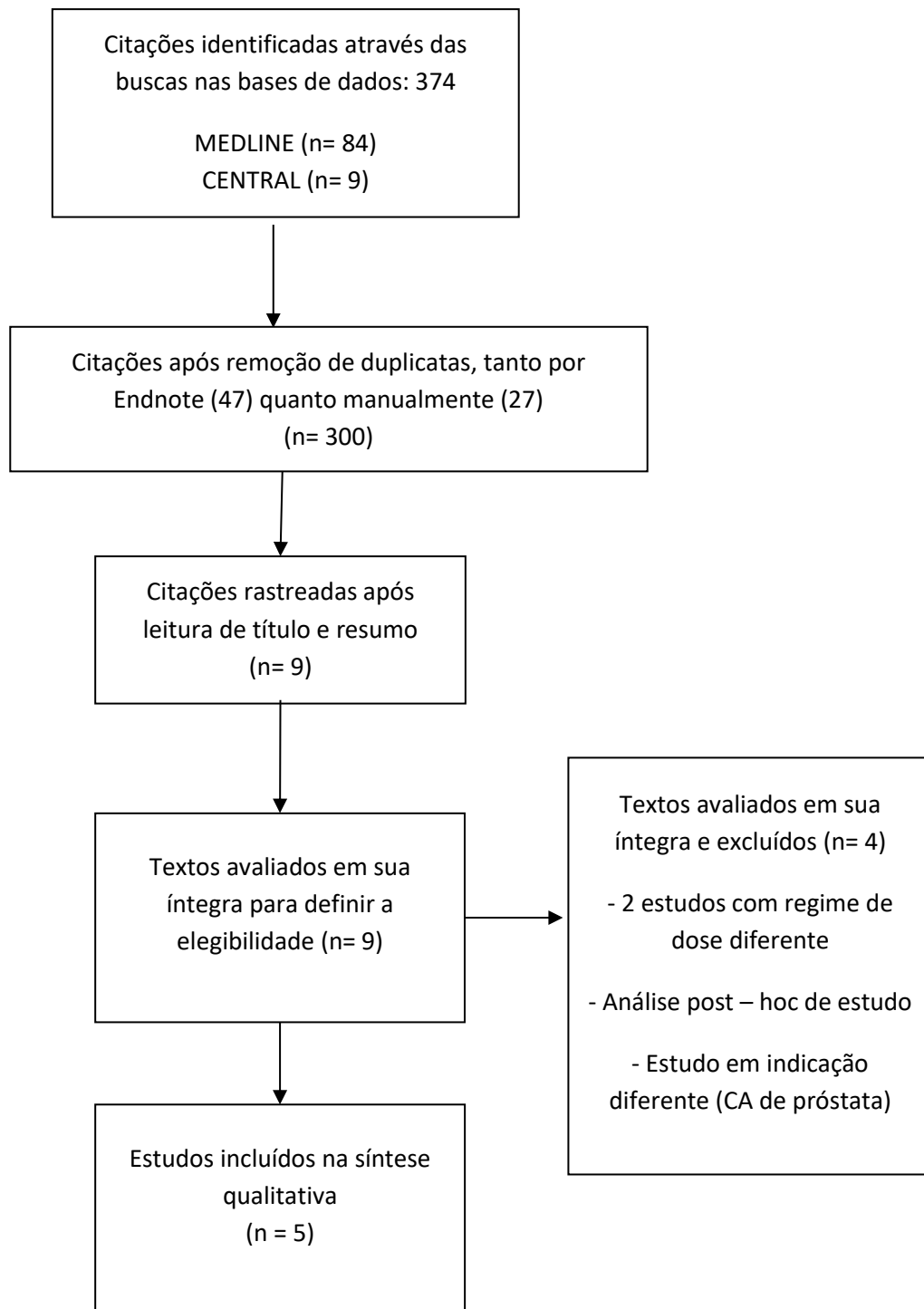


Figura 7. Gráfico PRISMA contendo o fluxo de seleção dos estudos.

2.3.1.1. Estudo de fase III multicêntrico, randomizado e controlado por placebo de regorafenibe para pacientes com câncer colorretal metastático previamente tratado (CORRECT) (41)

Objetivos do estudo

O objetivo do estudo foi avaliar a eficácia e segurança de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático que progrediram após todas as terapias padrão aprovadas. O objetivo primário foi sobrevida global, e os objetivos secundários foram sobrevida livre de progressão (SLP), taxa de resposta tumoral, taxa de controle de doença (proporção de pacientes com uma melhor resposta de resposta parcial ou completa ou doença estável) e segurança. A resposta tumoral e a progressão foram avaliadas pelos investigadores por exames de imagem a cada oito semanas, de acordo com RECIST 1.1 ou com a avaliação do investigador (na ausência de condições clínicas para a realização do exame radiológico). Os objetivos terciários incluíram duração de resposta e qualidade de vida. Foram coletadas amostras de sangue e de tecido para subestudos para a identificação de biomarcadores.

Métodos

O CORRECT foi um estudo de fase III randomizado, controlado por placebo, financiado pela *Bayer HealthCare Pharmaceuticals* e que envolveu 114 centros de pesquisa em 16 países (não conduzido no Brasil). Os critérios de inclusão foram: diagnóstico de adenocarcinoma do cólon ou do reto documentado por biópsia; ter recebido terapias padrão para sua doença; e apresentar progressão da doença durante essas terapias ou dentro de três meses após a última dose da terapia, ou terem interrompido o tratamento por toxicidade. As terapias padrão eram diversas, mas deveriam incluir fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano e bevacizumabe; e cetuximabe ou panitumumabe caso o paciente tivesse tumor sem mutação KRAS (KRAS selvagem). Ao entrarem no estudo, os pacientes deveriam apresentar *performance status* funcional (ECOG) entre 0 e 1; função renal, hepática e medular preservadas; e expectativa de vida de pelo menos três meses.

Os pacientes foram randomizados numa razão de 2:1 para regorafenibe ou placebo, e a randomização foi estratificada conforme tratamento prévio com inibidores de VEGF, tempo desde o diagnóstico da doença metastática e região geográfica (América do Norte, Europa ocidental, Israel, Austrália, Ásia e Europa oriental).

Os pacientes de ambos os grupos receberam o melhor cuidado de suporte, e foram randomizados para receber regorafenibe na dose de 160 mg ou placebo ao longo dos 21

primeiros dias de cada ciclo de quatro semanas até a progressão de doença, óbito, toxicidade ou retirada do estudo. Não havia a possibilidade de *crossover* (troca) entre os grupos de tratamento. Algumas modificações de dose de regorafenibe eram permitidas no caso de toxicidade, e a dose poderia voltar a 160 mg após a melhora dos eventos adversos. O tratamento deveria ser descontinuado caso não houvesse melhora após uma interrupção do tratamento por quatro semanas ou redução da dose de regorafenibe em até dois níveis (160 mg → 120 mg → 80 mg).

Resultados

O estudo foi desenhado para ter um poder de 90% para detectar um aumento de 33,3% na sobrevida global mediana, considerando uma sobrevida global mediana para o grupo placebo de 4,5 meses (ou seja, uma razão de risco (RR) de 0,75 para regorafenibe em relação ao placebo). No total, 760 pacientes foram elegíveis e randomizados para regorafenibe (505) ou placebo (255), constituindo a amostra de eficácia. Destes, 753 pacientes iniciaram tratamento (500 no grupo regorafenibe e 253 no grupo placebo), constituindo a amostra de segurança.

A randomização gerou grupos basais semelhantes no geral, exceto pela menor taxa de pacientes com mutação KRAS no grupo de regorafenibe comparado com o grupo placebo (54% *versus* 62%); todos os pacientes haviam recebido como agente inibidor de VEGF o bevacizumabe. A Tabela 5 mostra os dados basais dos pacientes do estudo.

Tabela 5. Características basais dos pacientes do estudo.

Característica		Regorafenibe (n= 505)	Placebo (n= 255)
Sexo	Masculino	62%	60%
	Feminino	38%	40%
Idade, mediana (variação interquartil)		61 (54-67)	61 (54-68)
Raça	Branca	78%	79%
	Asiáticos	1%	3%
	Negros	15%	14%
	Outras / NR	6%	4%
Região geográfica	América do Norte, Europa ocidental, Israel, Austrália	83%	83%
	Ásia	14%	14%
	Europa oriental	3%	3%
Performance Status ECOG	0	52%	57%
	1	48%	43%
Sítio primário de doença*	Cólon	64%	68%
	Reto	30%	27%
	Cólon e reto	6%	5%
Mutação KRAS**	Não	41%	37%
	Sim	54%	62%
	Desconhecida	5%	2%
Mutação BRAF***	Não	96%	98%
	Sim	4%	2%
Histologia	Adenocarcinoma	98%	96%
	Adenocarcinoma in situ	<1%	1%
	Carcinoma adenoescamoso	<1%	<1%
	Carcinoma NS	1%	<1%
	Carcinoma mucinoso	1%	2%
	Carcinoma indiferenciado	0	<1%
Terapias anticâncer sistêmicas prévias (ao diagnóstico de metástases ou após)	1 – 2****	27%	25%
	3	25%	28%
	≥ 4	49%	47%
Pacientes descontinuando o tratamento devido a progressão	Fluoropirimidina	83%	87%
	Bevacizumabe	80%	84%
	Irinotecano	80%	90%
	Oxaliplatina	55%	63%
	Panitumumabe, cetuximabe ou ambos	43%	42%
Tempo desde o diagnóstico da doença metastática	Mediano (meses, [IQR])	31,0 (20,6–43,3)	29,9 (20,2–46,4)
	< 18 meses	18%	19%
	≥ 18 meses	82%	81%

Informação faltante para um paciente no grupo regorafenibe. ** Status de mutação KRAS foi baseada em registros históricos dos pacientes. *** Status de mutação BRAF foi determinado por amostras de DNA no plasma, coletadas de 502 pacientes (regorafenibe 336, placebo 166) com tecnologia BEAMing. **** Cinco pacientes no grupo placebo (2%) e 16 do grupo regorafenibe (3%) haviam recebido apenas uma linha de tratamento prévio para a doença metastática.

Análises de eficácia

Após 432 óbitos (segunda análise interina), a RR para sobrevida global foi de 0,77 para regorafenibe *versus* placebo (IC 95%: 0,64-0,94; p=0,0052), o que passou da margem pré-especificada de eficácia. A sobrevida global mediana foi 6,4 meses (IQR 3,6-11,8) para regorafenibe e 5,0 meses (IQR 2,8-10,4) para placebo (Figura 8).

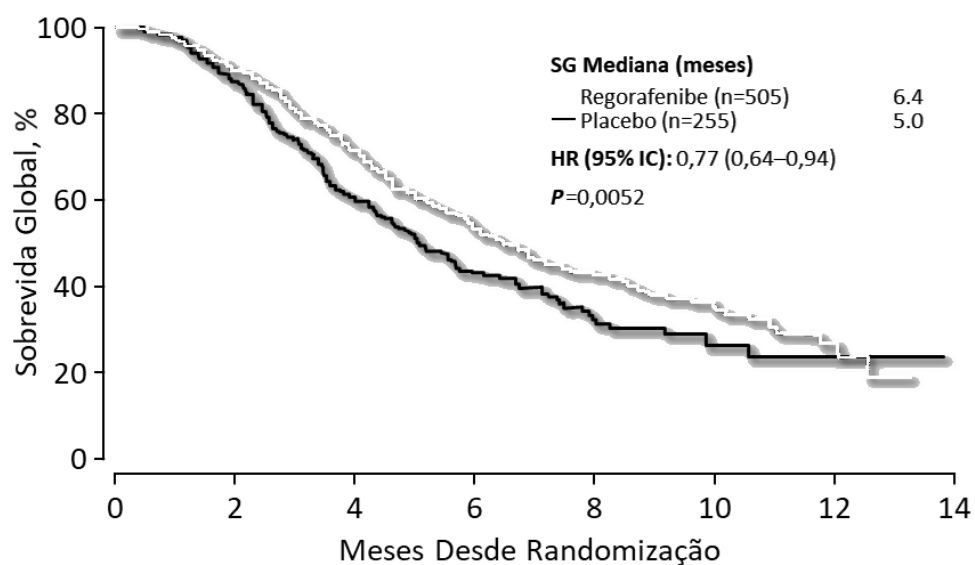


Figura 8. Sobrevida global: Análise de Kaplan-Meier, população de intenção de tratamento (ITT).

O benefício de regorafenibe na sobrevida global ocorreu em 24 dos 25 subgrupos e, comparado a placebo, esse benefício pareceu ser maior no subgrupo de pacientes com câncer de cólon do que em pacientes com câncer retal (HR 0,70 e 0,95, respectivamente) (Tabela 6).

Tabela 6. Análise de subgrupos.

Subgrupo	N	HR	IC 95%
Todos os pacientes	760	0,77	0,64-0,94
Sexo			
Masculino	464	0,77	0,60-1,00
Feminino	296	0,75	0,55-1,02
Idade			
<65 anos	475	0,72	0,56-0,91
≥65 anos	285	0,86	0,61-1,19
Região			
América do Norte, Europa Ocidental, Israel, Austrália	632	0,77	0,62-0,95
Ásia	104	0,79	0,43-1,46
Europa Oriental	24	0,69	0,20-2,47
PS ECOG basal			
0	411	0,70	0,53-0,93
1	349	0,77	0,59-1,02
Local primário da doença			
Cólon	495	0,70	0,56-0,89
Reto	220	0,95	0,63-1,44
Cólon e reto	44	1,09	0,44-2,70
Tempo do diagnóstico de doença metastática até randomização			
<18 meses	140	0,82	0,53-1,25
≥18 meses	620	0,76	0,61-0,95
Tratamento anti-câncer anterior			
Fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe	375	0,83	0,63-1,09
Fluoropirimidina, oxaliplatina, irinotecano, bevacizumabe, anti-EGFR	385	0,71	0,54-0,94
Linhas de tratamento antes da doença metastática			
≤3	395	0,79	0,60-1,04
>3	365	0,75	0,56-0,99
Mutação KRAS na entrada do estudo			
Não	299	0,65	0,48-0,90
Sim	430	0,87	0,67-1,12

A sobrevida livre de progressão mediana foi 1,9 meses (IQR 1,6-3,9) para regorafenibe *versus* 1,7 meses (1,4-1,9) para placebo.

As taxas de resposta objetiva foram de 1% para regorafenibe e de 0,4% para placebo. A taxa de controle de doença (resposta parcial + doença estável) foi de 41% no grupo regorafenibe *versus* 15% no grupo placebo ($p<0,0001$), com duração mediana da doença estável de dois meses para regorafenibe *versus* 1,7 meses com placebo.

Análises de segurança

No total, 498 (de 500) pacientes no grupo regorafenibe e 245 (de 253) pacientes no grupo placebo tiveram eventos adversos (EAs), os quais foram considerados como relacionados ao tratamento em 93% dos pacientes no grupo regorafenibe e 61% dos pacientes no grupo placebo. Os EAs relacionados ao regorafenibe mais frequentemente reportados incluíram reação cutânea mão-pé, fadiga, hipertensão e diarreia. A Tabela 7 mostra os EAs relacionados ao tratamento mais comuns.

Tabela 7. Eventos adversos relacionados a droga mais comuns.

Eventos relacionados à droga, %	adversos			
	CORRECT			
	regorafenibe (n = 500)		Placebo (n= 253)	
	Todos os graus	Graus 3/4	Todos os graus	Grau ¾
Reação Cutânea Mão-Pé	47	17	8	<1r
Fadiga	47	9	28	5
Hipertensão	28	7	6	1
Diarreia	34	7	8	1
Rash/descamação	26	6	4	0
Anorexia	30	3	15	3
Mucosite, oral	27	3	4	0
Trombocitopenia	13	3	2	0
Febre	10	1	3	0
Nausea	14	<1	11	0
Mudanças na voz	29	<1	6	0
Perda de peso	14	0	2	0

Dos 110 óbitos reportados no estudo (regorafenibe n=69, 14%; placebo n=41, 16%), a maior parte foi devido à progressão da doença (regorafenibe n=58, 12%; placebo n=35, 14%), e apenas 11 (regorafenibe n=8, 2%; placebo n=3, 1%) foram atribuídos a EAs não associados à progressão de doença. No grupo regorafenibe, esses EAs foram pneumonia (n=2), sangramento gastrointestinal (n=2), obstrução intestinal (n=1), hemorragia pulmonar (n=1), convulsão (n=1) e morte súbita (n=1); no grupo placebo, foram pneumonia (n=2) e morte súbita (n=1). No geral, 67% dos pacientes no grupo regorafenibe (333 em 500) e 23% dos pacientes no grupo placebo tiveram um EA que levou à modificação de dose – reduções em 38% dos pacientes de regorafenibe e 3% dos pacientes em placebo, interrupções de dose em 61% dos pacientes de regorafenibe e 22% dos pacientes em placebo. Dentre os EAs mais frequentes que levaram a modificações de dose estão os dermatológicos e gastrointestinais, relatados como inconvenientes pelos próprios pacientes. Figuram entre os mais frequentes também os EAs constitucionais, metabólicos ou laboratoriais, como por exemplo, alterações de transaminases. Estes são considerados como possivelmente ameaçadores à vida e, portanto, motivo de descontinuação de droga.

Discussão e conclusão

A adição de regorafenibe aos cuidados de suporte demonstrou ganho de sobrevida global em pacientes portadores de adenocarcinoma colorretal que já haviam recebido todas as opções terapêuticas aprovadas e disponíveis. A RR de 0,77 se traduz em redução de

risco de morte da ordem de 23%, nesta população de pacientes poli tratados, com prognóstico reservado e que representam uma relevante necessidade médica não atendida.

Outros desfechos de eficácia, tal qual a sobrevida livre de progressão e a taxa de controle de doença também demonstraram ganho com o regorafenibe. O maior benefício observado no cenário de tratamento em terceira linha do carcinoma colorretal parece ser a estabilização de doença: 41% dos pacientes alcançaram doença estável como melhor resposta.

O perfil de toxicidade do regorafenibe foi consistente com o observado em estudos prévios de fases iniciais e típicos da classe de drogas a qual pertence. Reação cutânea mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão, *rash* cutâneo e descamação foram os eventos mais frequentemente observados, especialmente nos primeiros dois ciclos. Esses eventos foram manejados com sucesso com a redução de dose, reiterando a eficácia dessa estratégia. Vale ressaltar que a despeito dos eventos adversos observados, não houve impacto em qualidade de vida, que foi avaliada com instrumento padrão e validado para tal.

O CORRECT foi o primeiro estudo clínico randomizado de fase III a demonstrar ganho de sobrevida global estatisticamente significativa com o uso de inibidores de tirosina quinase nessa população de pacientes poli tratados e refratários.

Em análise de subgrupo retrospectiva não pré-planejada e exploratória de pacientes considerados longos respondedores (com sobrevida livre de progressão > 4 meses) *versus* aqueles com resposta de menor duração (< 4 meses), foi observado que 19% dos pacientes incluídos no estudo CORRECT eram longos respondedores. Dentre estes, foi notada tendência em maior proporção de pacientes com *performance status* de 0 por ECOG (63% vs. 50%), ausência de metástases hepáticas (42% vs. 18%) e maior tempo de diagnóstico de doença metastática (89% vs. 80%), características que possivelmente denotam doença de curso mais indolente. Observados também maiores taxas de eventos adversos grau >3 neste subgrupo (64% vs. 53%) e de redução de dose (55% vs. 31%) (43).

2.3.1.2. Estudo de fase III multicêntrico, randomizado e controlado por placebo de regorafenibe para pacientes da Ásia com câncer colorretal metastático previamente tratado (CONCUR) (42)

Objetivos do Estudo

O estudo CONCUR foi realizado considerando que 111 dos 760 pacientes do estudo CORRECT eram asiáticos (no geral, japoneses). Assim, seria possível avaliar regorafenibe em uma população mais ampla de pacientes asiáticos com câncer colorretal metastático e refratário, permitindo melhor confirmação da atividade e toxicidade da terapia nessa população. Embora esse estudo tenha desenho semelhante ao do CORRECT, ele permitiu a inclusão de pacientes que não haviam recebido terapia biológica-alvo, pois essas não eram ainda disponíveis em alguns países da Ásia.

O desfecho primário de eficácia foi sobrevida global; já os secundários incluíram sobrevida livre de progressão, resposta objetiva e taxa de controle de doença; ao passo que os objetivos terciários foram duração de resposta, duração da doença estável, e qualidade de vida.

Métodos

Os pacientes deveriam ter adenocarcinoma do cólon ou reto confirmado por exame anátomo-patológico; ter recebido ao menos duas linhas prévias de tratamento, incluindo uma fluoropirimidina mais oxaliplatina ou irinotecano; e ter progredido durante ou dentro de três meses do último tratamento padrão ou parado o tratamento devido à toxicidade inaceitável. O tratamento prévio com bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe era permitido, mas não mandatório. Semelhante ao estudo CORRECT, os pacientes foram randomizados 2:1 para receber regorafenibe 160 mg ou placebo nos dias 1-21 de cada ciclo de 28 dias de tratamento até progressão, óbito, toxicidade inaceitável ou retirada do estudo/consentimento. Modificações de dose eram permitidas conforme a toxicidade.

Resultados

As características demográficas foram balanceadas e podem ser vistas na Tabela 8. No geral, 82 (40%) dos 204 participantes não haviam recebido nenhuma terapia-alvo biológica prévia antes da randomização, e 63% haviam recebido três ou mais linhas de tratamento para o câncer colorretal metastático. É interessante notar também que, diferente do estudo CORRECT em que todos os pacientes haviam recebido terapia anti-VEGF prévia

(bevacizumabe), menos de 25% dos pacientes do estudo CONCUR haviam recebido essa terapia.

Tabela 8. Características basais dos pacientes do estudo (população de intenção de tratamento, ITT).

Característica		Regorafenibe (n= 136)	Placebo (n= 68)
Sexo	Masculino	63%	49%
	Feminino	38%	51%
Idade, mediana (variação interquartil)		57,5 (50-66)	55,5 (48,5- 62,0)
Região geográfica	China (China territorial, Taiwan e Hong Kong)	82%	88%
	Ásia, exceto China	18%	12%
Índice de Massa Corporal (Kg/m ²)		23,1	22,8
Performance Status ECOG	0	26%	22%
	1	74%	78%
Sítio principal de doença	Cólon	58%	71%
	Reto	39%	28%
	Cólon e reto	3%	1%
Mutação KRAS	Não	37%	43%
	Sim	34%	26%
	Desconhecida	29%	31%
Mutação BRAF	Não	21%	21%
	Sim	0%	1%
	Desconhecida	79%	78%
Histologia	Adenocarcinoma	96%	97%
	Adenocarcinoma mucinoso	4%	3%
Tempo desde o diagnóstico da doença metastática (meses)	Mediano	20,3 (13,8 – 28,8)	19,9 (13,3 – 27,7)
	< 18 meses	39%	47%
	≥ 18 meses	61%	53%
Número de sítios de metástase	Único	21%	22%
	Múltiplos	79%	78%
Terapia – alvo biológica prévia	Nenhuma	41%	38%
	Qualquer (anti-VEGF* ou anti-EGFR** ou ambos)	59%	62%
	Anti – VEGF mas não anti-EGFR	24%	19%
	Anti-EGFR mas não anti-VEGF	18%	25%
	Anti- VEGF e Anti-EGFR	18%	18%
Terapias anticâncer sistêmicas prévias	Qualquer intenção: 2	23%	21%
	Qualquer intenção: 3	24%	28%
	Qualquer intenção: ≥ 4	54%	51%
	Durante ou após o diagnóstico de metástases***: 1-2	35%	35%
	Durante ou após o diagnóstico de metástases***: 3	24%	25%
	Durante ou após o diagnóstico de metástases***: ≥ 4	38%	40%

Os dados são de mediana (IQR) ou n (%). ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. *Bevacizumabe. **Cetuximabe ou panitumumabe. ***Quatro pacientes (3%) no grupo regorafenibe não haviam recebido qualquer terapia prévia para a doença metastática.

Análises de eficácia

A sobrevida global foi significativamente melhor com regorafenibe *versus* placebo, com RR de 0,55 (IC 95%: 0,40-0,77; $p=0,00016$). A sobrevida global mediana foi 8,8 meses (IC 95%: 7,3-9,8) para regorafenibe e 6,3 meses (4,8-7,6) para placebo (Figura 9).

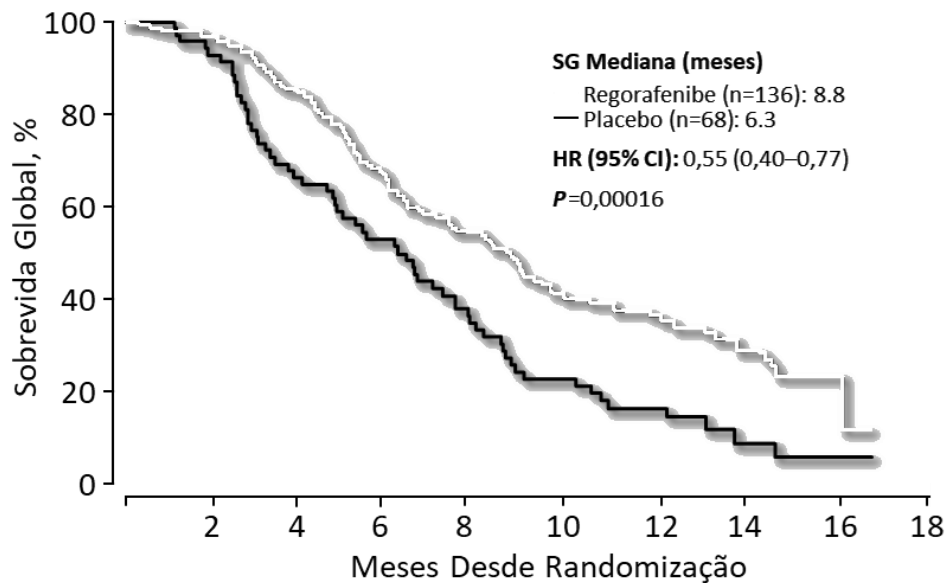


Figura 9. Sobrevida global: Análise de Kaplan-Meier, população de intenção de tratamento (ITT).

Análises pré-especificadas de sobrevida global para subgrupos demonstraram um efeito consistente de regorafenibe em quase todos os subgrupos examinados (Tabela 9).

Tabela 9. Análise de subgrupos.

Subgrupo	N	HR	IC 95%
Todos os pacientes	204	0,55	0,40-0,77
Sexo			
Masculino	118	0,65	0,41-1,02
Feminino	86	0,48	0,29-0,78
Idade			
<65 anos	153	0,59	0,41-0,84
≥65 anos	51	0,61	0,38-1,37
Região			
China (China continental, Hong Kong, Taiwan)	172	0,57	0,40-0,81
Ásia (outras regiões que não a China)	32	0,49	0,20-1,21
PS ECOG basal			
0	50	0,61	0,30-1,25
1	154	0,56	0,39-0,81
Status KRAS basal			
Mutado	64	0,65	0,36-1,15
Wild Type	79	0,59	0,34-1,01
Desconhecido	61	0,42	0,23-0,76
Status BRAF basal			
Mutado	1	NA	NA
Wild Type	42	0,44	0,21-0,91
Desconhecido	161	0,57	0,39-0,81
Linhas de tratamento anteriores à doença metastática			
≤3	125	0,65	0,43-0,99
>3	79	0,46	0,27-0,77
Terapia-alvo anterior			
Sem terapia-alvo anterior	82	0,31	0,19-0,53
Com terapia anti-VEGF anterior mas sem terapia anti-EGFR anterior	45	0,99	0,48-2,03
Com terapia anti-VEGF anterior mas sem terapia anti-EGFR anterior	41	0,80	0,38-1,68
Com terapia anti-VEGF anterior e com terapia anti-EGFR anterior	36	0,48	0,22-1,08
Qualquer terapia anterior (anti-VEGF, anti-EGFR ou ambas)	122	0,78	0,51-1,09

É interessante notar que, em uma análise exploratória do efeito das terapias-alvo biológicas usadas previamente, a RR para sobrevida global foi de 0,31 em favor de regorafenibe, nos 82 pacientes que não haviam recebido essa terapia previamente.

A sobrevida livre de progressão também foi significativamente melhor com regorafenibe do que com placebo (RR 0,31; IC 95%: 0,22-0,44; $p < 0,0001$), com uma sobrevida livre de progressão mediana de 3,2 meses para regorafenibe *versus* 1,7 meses para placebo.

No grupo regorafenibe, 4% dos pacientes atingiram uma resposta objetiva e nenhum paciente no grupo placebo. A proporção de pacientes que atingiu controle de doença foi também maior no grupo regorafenibe (51% *versus* 7%; $p < 0,0001$). A duração mediana da resposta nos seis pacientes com resposta parcial a regorafenibe foi de 4,8 meses (IQR 3,8-14,4) e a duração mediana da doença estável foi de 3,0 meses, ao passo que foi de 1,7 meses para o grupo placebo.

Análises de Segurança

Observado que em 100% dos pacientes do grupo regorafenibe e 88% dos pacientes de placebo tiveram um EA durante ou 30 dias após o tratamento. Esses eventos foram considerados relacionados à droga em 97% dos pacientes de regorafenibe e 46% dos pacientes em placebo. Os EAs relacionados ao tratamento mais frequentes com regorafenibe, de grau 3 ou mais, foram reação cutânea mão-pé (16%), hipertensão (11%), hiperbilirrubinemia, hipofosfatemia, aumento de transaminases, aumento de lipase e rash. Alguns resultados estão na Tabela 10.

Tabela 10. CONCUR - Eventos adversos relacionados à droga mais comuns.

Eventos adversos relacionados a droga, %	CONCUR			
	regorafenibe (n = 136)		Placebo (n= 68)	
	Todos os graus	Graus 3/4	Todos os graus	Graus 3/4
Reação Cutânea Mão-Pé	73	16	4	0
Fadiga	17	3	7	1
Hipertensão	23	11	4	3
Diarreia	18	1	2	1
Rash/descamação	8	4	1	0
Anorexia	8	1	4	9
Hiperbilirubinemia	36	6	7	1
Aumento ALT	24	7	7	0
Aumento	24	6	9	0
Trombocitopenia	10	3	1	0
Mudanças na voz	21	1	0	0

Adaptado de Li et.al, 2015.

Dois pacientes (1%) de regorafenibe tiveram óbito, que foi considerado como relacionado à droga, dentro de 30 dias após a última dose. Eventos adversos sérios (EAS) ocorreram em 32% dos pacientes em regorafenibe e 26% dos pacientes em placebo, sendo considerados como relacionados à droga em 9% e 4% dos pacientes, respectivamente. Os EAs que mais comumente levaram às modificações de dose (interrupções ou reduções de dose) foram reação cutânea mão-pé e alterações laboratoriais.

Discussão e conclusão

Este estudo demonstrou o benefício em sobrevida global com a adição de regorafenibe aos cuidados de suporte no tratamento do carcinoma colorretal metastático no

cenário de terceira linha de tratamento. Foi estatisticamente significativo e é considerado como estudo confirmatório aos dados do CORRECT em população asiática.

Os dados de superioridade do regorafenibe em comparação ao placebo também foram observados nos desfechos de sobrevida livre de progressão e controle de doença.

Em análise pré-planejada de subgrupos quanto à sobrevida global, demonstrou-se que aqueles pacientes que não receberam nenhuma droga biológica alvo direcionada, se beneficiaram mais do que aqueles que já haviam sido expostos previamente. Porém, vale ressaltar, que o benefício dentre aqueles que já haviam sido expostos foi muito semelhante ao observado no estudo CORRECT (RR 0,77 [IC 95% 0,64–0,94]), sugerindo que o efeito do regorafenibe independe da etnia, porém pode ser influenciado por tratamentos anteriores. Tais dados devem ser interpretados como exploratórios, dado o pequeno número de pacientes que preenchiam tais critérios nesta análise e também pelo fato de que o uso prévio não foi fator de estratificação do estudo.

Os eventos adversos reportados aqui foram consistentes com aqueles observados em estudos prévios. Sintomas foram manejáveis, com apenas um paciente que necessitou interromper o tratamento relacionado à reação cutânea mão-pé. A profilaxia ativa, o reconhecimento e também o manejo precoce dos possíveis eventos adversos relacionados a essa classe de drogas compreendem a melhor estratégia para que os pacientes possam se beneficiar do regorafenibe.

2.3.1.3. Estudo de fase II randomizado de escalonamento de dose do regorafenibe no tratamento do câncer colorretal metastático (ReDOS) (44)

Objetivos do Estudo

Avaliar estratégia de escalonamento de posologia do regorafenibe com o intuito de melhorar a tolerabilidade de eventos adversos comuns ao início de tratamento, especialmente a reação cutânea mão-pé, e assim permitir o uso prolongado da droga e consequente benefício observado em estudos prévios.

Métodos

Estudo de fase II randomizado de quatro braços com regorafenibe em doses habituais *versus* menor dose inicial, seguido de escalonamento de dose planejada, em pacientes portadores de CCR metastático e refratário. Pacientes randomizados para o braço A iniciariam o tratamento com regorafenibe 80 mg/dia, com incrementos semanais na

ausência de EAs significativos até dose habitual de 160 mg/dia por 21 dias em ciclos de 28 dias. Já aqueles randomizados para o braço B, receberiam posologia padrão (160 mg/dia, por 21 dias em ciclos de 28 dias). Os braços A1 e B1 seriam tratados profilaticamente com clobetasol tópico, enquanto aqueles randomizados para os braços A2 e B2, o receberiam como tratamento no surgimento de reação cutânea mão-pé.

O objetivo primário compreendeu avaliar a proporção de pacientes que completaram dois ciclos e a proporção de pacientes que estariam planejados o início do ciclo 3 por ausência de progressão de doença. Como objetivo secundário de eficácia, o estudo avaliou sobrevida global e sobrevida livre de progressão, além de qualidade de vida dos pacientes envolvidos no estudo.

Resultados

Foram incluídos 116 pacientes, sendo as características basais descritas na Tabela 11.

Tabela 11. Características demográficas da população do estudo.

Característica		Grupo A (n= 54)	Grupo B (n= 62)	Total (n =116)	Valor P
Idade, mediana (variação interquartil)		62 (53 – 68)	61 (53 – 68)	61 (53 – 68)	0,9010
Sexo	Feminino	18 (33,3%)	27 (43,5%)	45 (38,8%)	0,2601
	Masculino	36 (66,7%)	35 (56,5%)	71 (61,2%)	
PS	0	20 (37,0%)	23 (37,1%)	43 (37,1%)	0,9947
	1	34 (63,0%)	39 (62,9%)	71 (62,9%)	
Estado do tumor primário	Recorrência local	4 (7,4%)	1 (1,6%)	5 (4,3%)	0,3015
	Ressecção	37 (68,5%)	44 (71,0%)	81 (69,8%)	
	Sem ressecção	13 (24,1%)	17 (27,4%)	30 (25,9%)	
Número de locais Sítio primário de doença*	1	6 (11,1%)	2 (3,2%)	8 (6,9%)	0,2096
	2	12 (22,2%)	18 (29,0%)	30 (25,9%)	
	3+	36 (66,7%)	42 (67,7%)	78 (67,2%)	

Observou-se uma maior proporção de pacientes do braço A que iniciaram o ciclo 3 em comparação ao braço B (43% vs. 24%, $p=0,281$).

No ciclo 1, as taxas de toxicidades G2-G3 foram mais favoráveis no braço A em comparação ao braço B (reação cutânea mão-pé 24% vs. 37% e fadiga 29,7% vs. 32,3%).

Os resultados dos desfechos secundários de eficácia se mostraram melhores para o braço A, com ganho de sobrevida global mediana de 9 meses vs. 5.9 meses (RR 0,65; IC 95%: 0,39 – 1,08; $p<0,0943$) (Figura 10). Quando analisamos a sobrevida global dos pacientes que iniciaram o 3º ciclo de tratamento, a mediana atingiu 11 meses no braço A e

12,4 meses no braço B (RR 1,23 IC 95%: 0,33-4,58; $p=0,7566$). A sobrevida livre de progressão também foi significativamente melhor no braço A comparado com braço B (RR 0,89; IC 95%: 0,59-1,33; $p<0,5534$), com uma sobrevida livre de progressão mediana de 2,5 meses *versus* 2 meses.

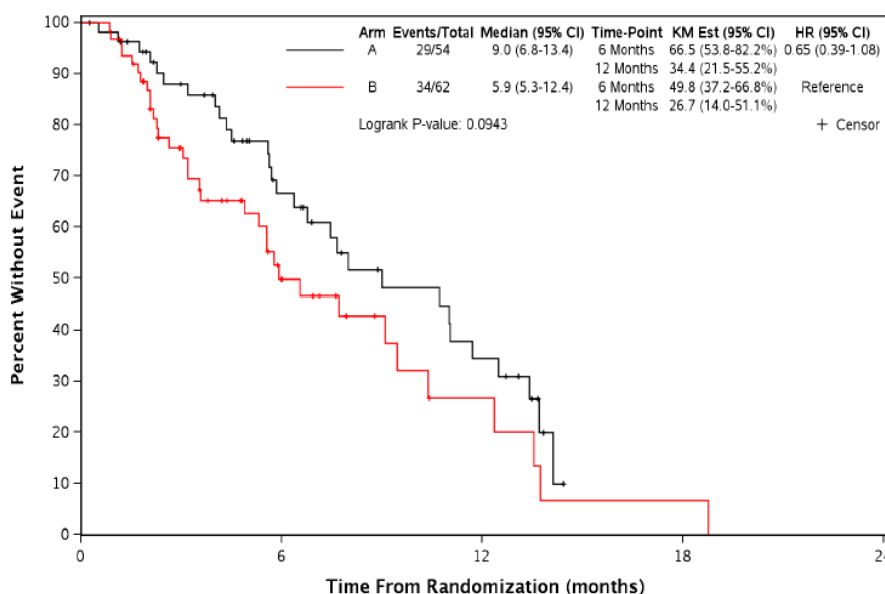


Figura 10. Sobrevida global do estudo ReDOS.

A qualidade de vida analisada por questionários validados aplicados aos pacientes dos braços A e B na segunda semana após início do tratamento, mostrou-se melhor para o braço A de escalonamento de dose.

Discussão e conclusão

A estratégia de escalonamento de dose do regorafenibe é factível e eficaz na redução da frequência de eventos adversos comuns a essa classe de drogas, permitindo seu uso contínuo e, conseqüentemente, que o paciente se beneficie da mesma.

A estratégia com aumento de dose semanal de regorafenibe de 80 mg a 160 mg/dia foi superior a uma dose inicial de 160 mg/dia para trazer o paciente para um período maior de tratamento (mais pacientes chegaram ao 3º ciclo com a estratégia de escalonamento de dose). Observou-se uma tendência para melhorar a SG no braço de escalonamento de dose. A razão para interromper o tratamento com regorafenibe ao final do 2º ciclo foi, em sua maioria, a progressão de doença e não toxicidade por aumento dos EAs. No braço A, onde 43% dos pacientes terminaram o 2º ciclo e iniciaram o 3º ciclo, apenas 35% dos pacientes haviam sofrido com progressão de doença vs 45% no braço B, mostrando a eficácia no controle da doença com a estratégia de escalonamento de dose.

Na 2ª semana a partir do início da terapia, a estratégia de escalonamento da dose não pareceu comprometer a qualidade de vida do paciente, ao contrário da administração da dose padrão. Esses resultados estabelecem potencialmente um novo padrão para otimizar a dosagem de regorafenibe por meio de uma estratégia de escalonamento de dose, garantindo maior segurança, tolerabilidade e provavelmente uma maior eficácia com aumento da sobrevida global quando comparada com dose padrão dos estudos fase III.

Os dados do ReDOS permitem mais flexibilidade para tratar os pacientes com CCRm sem impacto deletério na eficácia, com rápido aumento de 80 mg durante a primeira semana do ciclo 1 seguido de 120 mg durante a semana 2 e dose final de 160 mg se justificada. Além disso, a média de 11 meses no braço A é expressiva, indicando que o objetivo deve ser manter nos pacientes em terapia o maior tempo possível. Com base nos resultados do estudo ReDOS, as diretrizes atuais do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (versão 2.2018) recomendam agora essa estratégia de otimização de dosagem de primeiro ciclo como uma opção para pacientes com CCRm (3). Também é importante destacar que um número bastante importante de pacientes não consegue atingir o ciclo 3 devido à progressão de doença (35% na otimização da dose do 1º ciclo e 47% na dose rotulada), o que significa que apesar de melhorar o cronograma na abordagem de otimização de dose do 1º ciclo, 22% dos pacientes ainda não toleram o regorafenibe o suficiente para ir ao ciclo 3 versus 29% na dose padrão.

2.3.1.4. Revisão sistemática da eficácia e segurança de regorafenibe no tratamento do câncer colorretal metastático, incluindo metanálise dos estudos de fase III (45)

Skarderud *et al.* realizaram uma revisão sistemática da segurança e eficácia de regorafenibe no tratamento do câncer colorretal metastático. Nessa revisão, foram identificados e incluídos os dois estudos clínicos de fase III descritos acima (CORRECT e CONCUR), e, dada a homogeneidade entre esses estudos, foi realizada uma metanálise dos mesmos, gerando novas estimativas de resultados de eficácia. A publicação relata que tanto CORRECT quanto CONCUR demonstraram resultados significativos de aumento de sobrevida global mediana com regorafenibe em relação a placebo, sendo que o benefício de regorafenibe foi maior no estudo CONCUR (RR de 0,55 comparado a RR de 0,77). A metanálise para sobrevida global foi realizada com base nesses dois estudos, chegando a uma estimativa de RR de 0,67 (IC 95%: 0,48-0,93; p=0,08), indicando um efeito de tratamento significativamente maior com regorafenibe *versus* placebo, com uma redução do

risco de morte de 33%. A Figura 11 mostra os resultados dessa metanálise. Os dados apresentados em *forest plot* demonstram *odds ratios* e intervalos de confiança (IC) de 95%.

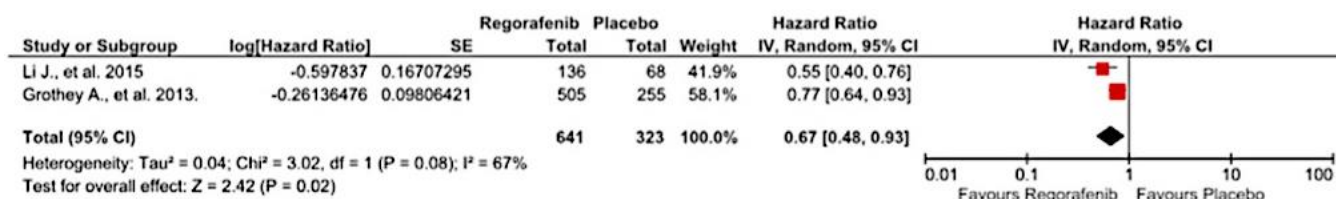


Figura 11. Metanálise de sobrevida global dos estudos fase III de regorafenibe e placebo.

Com relação ao benefício de regorafenibe em relação a placebo na sobrevida livre de progressão, a publicação também reitera que esse foi ligeiramente maior no estudo CONCUR: os RRs para foram 0,49 no estudo CORRECT e 0,31 no estudo CONCUR, indicando uma redução no risco de progressão de 51% e 69% respectivamente, com o uso de regorafenibe comparado ao uso de placebo. A metanálise de sobrevida livre de progressão gerou estimativa de RR de 0,40 (IC 95%: 0,26-0,63; $p=0,02$), indicando um efeito de tratamento significativo de regorafenibe *versus* placebo, com redução de 60% do risco de progressão. A Figura 12 mostra os resultados dessa metanálise.

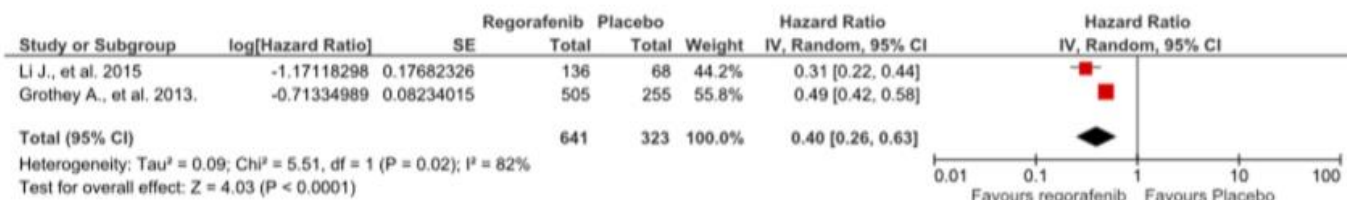


Figura 12. Metanálise de sobrevida livre de progressão dos estudos de fase III de regorafenibe e placebo.

2.3.1.5. Revisão sistemática e metanálise de rede de regorafenibe e TAS-102 para câncer colorretal (46)

Considerando que tanto regorafenibe quanto TAS-102 demonstraram benefício em pacientes com câncer colorretal metastático refratário, porém não foram comparados diretamente em um estudo clínico, foi realizada uma revisão sistemática com metanálise do tipo “*network*” (metanálise em rede), para avaliação da eficácia e segurança destas medicações neste cenário clínico. TAS-102 é uma droga de uso oral que combina dois agentes – trifluridina e tipiracil e está no processo inicial de aprovação no país.

A revisão sistemática utilizou as bases Pubmed, Medline, Embase, Scopus e Cochrane para identificar estudos randomizados de regorafenibe ou TAS-102 em pacientes com câncer colorretal metastático; a metanálise foi realizada de forma direta e pareada nos estudos de regorafenibe *versus* placebo e de TAS-102 *versus* placebo, e feita comparação indireta entre regorafenibe e TAS-102 utilizando métodos de metanálise em rede.

A análise identificou os mesmos estudos de fase III de regorafenibe *versus* placebo identificados na revisão de Skarderud *et al.* (CORRECT e CONCUR), além do estudo de fase III de TAS-102 nesta indicação (estudo RECURSE). As estimativas de efeito entre regorafenibe *versus* placebo foram as mesmas descritas por Skarderud *et al.* (RR para sobrevida global de 0,67; IC 95%: 0,49-0,93 e RR para sobrevida livre de progressão de 0,40; IC 95%: 0,26-0,63) e, na comparação indireta entre regorafenibe e TAS-102, os autores não encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação a sobrevida global (RR 0,96; IC 95%: 0,57-1,66; $p=0,91$) ou sobrevida livre de progressão (RR 0,85; IC 95%: 0,40-1,81; $p=0,67$), embora regorafenibe tenha demonstrado mais toxicidade. As Figura 13 e Figura 14 abaixo mostram os resultados das análises diretas entre regorafenibe e placebo, e TAS-102 e placebo, tanto para sobrevida global quanto sobrevida livre de progressão, e a Figura 15 mostra os resultados da análise indireta entre regorafenibe e TAS-102 para sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

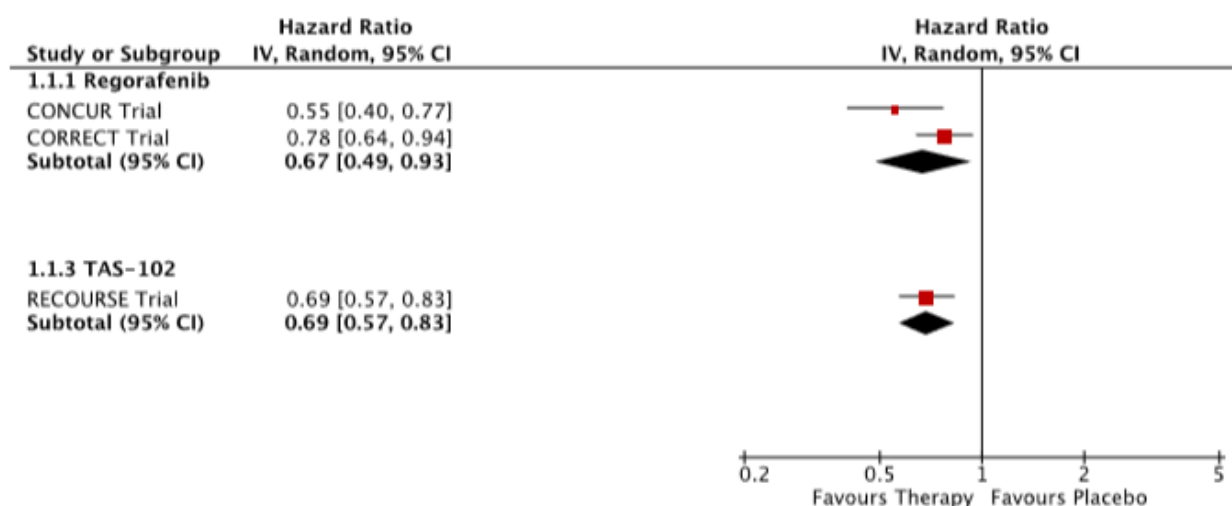


Figura 13. Análise direta de sobrevida global entre regorafenibe versus placebo e TAS-102 versus placebo.

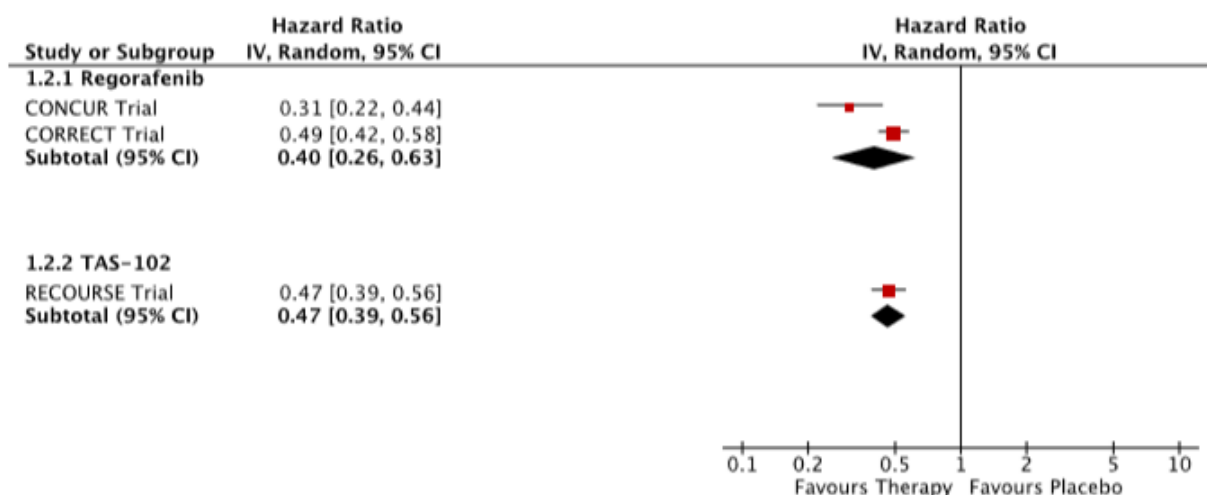


Figura 14. Análise direta de sobrevida livre de progressão entre regorafenibe versus placebo e TAS-102 versus placebo.



Figura 15. Análise indireta entre regorafenibe e TAS-102 para Sobrevida Global e sobrevida livre de progressão.

Discussão e conclusão

As evidências disponíveis avaliadas e incluídas nesta metanálise indicam que o regorafenibe demonstra efeitos clinicamente relevantes quanto a desfechos de sobrevida livre de progressão e sobrevida global no tratamento do carcinoma colorretal metastático e refratário. Tais benefícios foram demonstrados em ensaios clínicos de fase III com grande número de pacientes randomizados, onde foi avaliado o papel do regorafenibe em pacientes politratados. Esta metanálise revelou RR para sobrevida livre de progressão de 0,4 e para sobrevida global de 0,67, indicando efeito de tratamento significativo favorecendo o regorafenibe em comparação ao placebo.

A mesma metanálise, apesar de não mostrar diferença estatisticamente significativa de eficácia entre regorafenibe e TAS-102, mostra razões de risco para uso de TAS-102 vs placebo na sobrevida global (RR 0,69) e na sobrevida livre de progressão (RR 0,47) piores do que regorafenibe (RR 0,67 para SG e RR 0,4 para SLP).

Os eventos adversos associados com regorafenibe, apesar de frequentes, são considerados como efeitos de classe e manejáveis clinicamente.

2.3.2. Avaliação do risco de viés dos estudos

Os estudos clínicos randomizados foram analisados quanto ao risco de viés conforme a ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane (40).

3. STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha: Revisão narrativa de estudos observacionais

Estudos observacionais ou de mundo real têm desempenhado um papel cada vez mais relevante para a tomada de decisões em saúde. Nos Estados Unidos, a *Food and Drugs Administration* (FDA) utiliza esses estudos para monitorar a segurança pós-registro de novos medicamentos, e o sistema de saúde utiliza os resultados dessas pesquisas para desenvolver diretrizes sobre o uso dos medicamentos na prática clínica. Isso se deve ao fato de que a seleção de pacientes para os estudos clínicos e as condições de mundo real nas quais os medicamentos são de fato utilizados podem ser muito diferente (47).

Desta forma, os dados de regorafenibe no tratamento do câncer colorretal metastático obtidos de estudos abertos, de mundo real, podem contribuir para a melhor apreciação dos resultados obtidos com essa medicação nos pacientes tratados na prática clínica. Segue abaixo alguns desses estudos: no geral, eles demonstram um perfil de segurança consistente ao observado nos estudos de fase III, sendo os EAs mais comuns relacionados à regorafenibe a reação cutânea mão-pé, fadiga, hipertensão, diarreia e aumento de transaminases. Comparando os resultados secundários de eficácia dos estudos de vida real com os de fase III, eles mostram-se consistentes ou melhores, com ganhos importantes de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

3.1. REBECCA - Estudo multicêntrico conduzido em programa de uso compassivo: resultados de sobrevida, segurança e fatores prognósticos para desfechos de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático refratário a terapias padrão (48)

O estudo de coorte REBECCA (*REgorafeniB in mEtastatic Colorectal cancer: a French Compassionate progrAm*) foi conduzido na França, dentro de um programa especial

de acesso a medicações após registro, e avaliou a eficácia, segurança e potenciais fatores preditivos de efeito de regorafenibe em pacientes com CCR metastático tratados no cenário de vida real.

Os dados demográficos e clínicos basais foram coletados retrospectivamente, enquanto os dados de sobrevida e de tratamento pós-progressão foram coletados de forma prospectiva.

A análise foi realizada em 654 pacientes com características idênticas aos dos pacientes incluídos no estudo CORRECT: diversas linhas prévias de tratamento (35% >3 linhas; 15% >5 linhas); quase todos haviam recebido oxaliplatina e irinotecano previamente (99%); 92% haviam recebido bevacizumabe e 97% dos pacientes KRAS selvagem haviam recebido terapia anti-EGFR. Reflete exatamente o cenário da aprovação da droga no Brasil.

O seguimento mediano foi de 16,5 meses e a duração mediana do tratamento com regorafenibe foi de 2,2 meses (0,1-20,5). Uma dose inicial de 160 mg diários foi dada a 80% dos pacientes; 50% dos pacientes tiveram uma modificação de dose (redução ou interrupção). Um total de 204 pacientes (31%) pararam a medicação temporariamente ou permanentemente antes da progressão, no geral por toxicidade, e 43% tiveram reduções de dose principalmente por toxicidade ou deterioração do estado geral.

O objetivo primário do estudo foi a avaliação da segurança de regorafenibe no cenário de mundo real. Dois óbitos foram suspeitos de serem relacionados à regorafenibe (um hematoma cerebral e uma perfuração intestinal). Os EAs relacionados à regorafenibe mais frequentes (>10%) foram fadiga, reação cutânea mão-pé, diarreia, anorexia, hipertensão arterial e mucosite. Os EAs relacionados a regorafenibe de graus 3 ou 4 mais comuns foram fadiga (14,5%) e reação cutânea mão-pé (9%). A sobrevida global mediana foi 5,6 meses (intervalo interquartil 2,4-11,4). A sobrevida global em 12 meses foi de 22%.

3.2. CONSIGN – Estudo de coorte prospectivo para avaliação da segurança e eficácia de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático (49)

O estudo de fase IIIb, observacional, CONSIGN foi concebido para oferecer acesso ao regorafenibe para pacientes sem opções terapêuticas, e para avaliar a segurança do medicamento e a sobrevida livre de progressão no cenário de vida real. O estudo incluiu 2.864 pacientes em 25 países.

Os pacientes tinham CCR metastático que havia progredido dentro de três meses do uso de terapias aprovadas. Os participantes receberam regorafenibe 160 mg uma vez ao dia por três semanas a cada quatro.

O tempo mediano de uso de regorafenibe foi de 2,5 meses. Ao todo, 11% dos pacientes descontinuaram o tratamento devido a um EA relacionado à droga. A incidência de reduções e interrupções de dose foi significativa (49% e 60%), indicando que a tolerabilidade ao tratamento pode ser melhorada com modificações de dose.

A sobrevida livre de progressão foi estimada em 2,7 meses, sendo semelhante entre pacientes com KRAS mutado ou selvagem (conforme análise pré-especificada). Este dado de eficácia é melhor do que atingido no estudo CORRECT (2,7m CONSIGN vs 1,9m CORRECT). Com relação à segurança, os EAs reportados foram comparáveis aos do estudo CORRECT, sendo os EAs relacionados à regorafenibe de graus 3 ou 4 mais comuns (>10% dos pacientes) hipertensão (17%), reação cutânea mão-pé (14%) e fadiga (17%).

Em análise de subgrupo retrospectiva não pré-planejada e exploratória de pacientes considerados longos respondedores (com SLP > 4 meses) *versus* aqueles com resposta de menor duração (< 4 meses), foi observado que entre aqueles considerados como longo respondedores, o que correspondeu a 23% da amostra, havia uma maior proporção de pacientes com *performance status* por ECOG de 0 ou 1, sem metástases hepáticas e maior tempo de diagnóstico de CCR e de doença metastática, inferindo possivelmente característica mais indolente. Notado também maior frequência de eventos adversos grau >3 neste subgrupo (65% vs. 54%), assim como maior frequência de redução de dose (65% vs. 40% no grupo com duração menor de sobrevida livre de progressão). Estes dados sugerem que talvez haja alguma correlação entre toxicidade, necessidade de redução de dose e eficácia duradoura com o regorafenibe (50).

3.3. JAPANESE PMS - Seguimento de avaliação pós-registro da segurança e eficácia de regorafenibe em pacientes japoneses com câncer colorretal metastático (51)

Um estudo de avaliação da segurança e eficácia de regorafenibe na prática clínica foi conduzido após a aprovação do medicamento no Japão, e incluiu 1.227 pacientes.

O tempo mediano de tratamento com regorafenibe foi de 7,6 meses. No total, 65% dos pacientes iniciaram o tratamento com a dose de 160 mg diários; o restante iniciou com doses menores (120 ou 80 mg/dia). A maior causa de descontinuação do tratamento foi progressão da doença (60%).

A maior parte dos EAs relacionados à regorafenibe ocorreu no início do tratamento; os EAs relacionados à dose mais comuns (>15%) foram reação cutânea mão-pé (58% no total e 19% de graus 3 ou mais), disfunção hepática (31% no total e 11% de graus 3 ou mais), hipertensão (29% no total e 16% de graus 3 ou mais), trombocitopenia (15% no total e 5%

de graus 3 ou mais) e fadiga (15% no total e 2% de graus 3 ou mais). Os EAs relacionados à regorafenibe foram a causa de descontinuação em 33% dos pacientes.

A sobrevida global mediana foi de 6,9 meses (IC 95%: 6,4-7,4) e o tempo mediano para a falha ao tratamento foi 2,2 meses (IC 95%: 2,1-2,3). A avaliação incluiu algumas análises exploratórias, e os resultados sugerem que a ocorrência do EA de reação cutânea mão-pé e *performance status* por ECOG de 0 ou 1 possa ser associada a um benefício de sobrevida global.

Pacientes que apresentaram reação cutânea mão-pé no 1º primeiro ciclo de tratamento com regorafenibe apresentaram maior SG quando comparados com pacientes que não apresentaram reação dermatológica nos primeiros ciclos (7,7 meses vs 5,9 meses RR 0,80; IC 95%: 0,70-0,91). Resultados de sobrevida global relacionados com *performance status* por ECOG também mostraram correlação positiva com possível fator prognóstico. Pacientes com *performance status* por ECOG 0 atingiram SG mediana de 9,1 meses (IC 95%: 8,1-9,6) vs 5,8 meses (IC 95%: 5,3-6,5) em pacientes *performance status* por ECOG 1 e 3,4 meses (IC 95%: 2,6-4,0) em pacientes *performance status* por ECOG 2 (RR 0,45; IC 95%: 0,36-0,56).

3.4. CORRELATE – Estudo prospectivo, observacional, da segurança e efetividade de regorafenibe em pacientes com câncer colorretal metastático na prática clínica (52)

O estudo CORRELATE teve como objetivo primário caracterizar a eficácia e segurança de regorafenibe no cenário do mundo real, de pacientes com câncer colorretal metastático. Os objetivos secundários incluíram avaliações de eficácia como sobrevida, resposta e controle de doença (conforme avaliação radiológica). O estudo recrutou 1.037 pacientes em 12 países, incluindo a América Latina.

Resultados demonstram um tempo mediano de tratamento de 2,5 meses (0,03–29,5) e início de dose de 160 mg diários em 57% dos pacientes – ou seja, cerca de 43% dos pacientes de vida real iniciam o tratamento com doses menores que a dose aprovada em bula. Um total de 48% dos pacientes (n = 501) apresentou interrupção da dose e 40% pacientes (n = 415) tiveram reduções de dose; destes, 88% (439/501) e 64% (266/415), respectivamente, foram devidos a EAs. Em aproximadamente 60% dos doentes, a dose inicial foi a mesma que a última dose.

EAs de qualquer grau ocorreram em 95% dos pacientes e 80% considerados relacionados ao regorafenibe. Grau ≥ 3 de EAs ocorreu em 62% dos pacientes, e foram relacionado ao regorafenibe em 36% dos pacientes. EAs de grau 5 ocorreram em 17% dos pacientes, e foram relacionados ao regorafenibe em apenas 1% dos pacientes.

Os EAs relacionados ao regorafenibe foram principalmente fadiga (41% no total e 9% em graus 3 ou mais), reação cutânea mão-pé (26% no total e 7% em graus 3 ou mais), diarreia (19% no total e 3% em graus 3 ou mais), anorexia (13% no total e 2% em graus 3 ou mais), mucosite (15% no total e 2% em graus 3 ou mais) e hipertensão (14% no total e 6% em graus 3 ou mais). Os resultados de sobrevida foram melhores que os observados nos estudos clínicos comparativos. Dados da análise final demonstraram sobrevida global mediana de 7,6 meses (IC 95%: 7,1-8,2) com taxa de sobrevida global em um ano de 33,8 % e a sobrevida livre de progressão mediana foi de 2,8 meses (IC 95%: 2,6-2,8) (54). A taxa de controle de doença foi de 29%, havendo sete respostas parciais e 66 pacientes com doença estável nas análises interinas anteriores.

Como conclusão, este estudo observacional de vida real, os EAs foram geralmente consistentes com o perfil de segurança conhecido do regorafenibe no CCR metastático. As taxas de incidência relatadas de alguns EAs foram menores do que no estudo CORRECT, incluindo reação cutânea mão-pé (todos os graus: 27% vs 47%), diarreia (25% vs 43%) e anorexia (22% vs 47%). A dose inicial de regorafenibe para quase metade dos pacientes foi inferior à dose aprovada de 160 mg por dia. A SG mediana e SLP mediana estavam no intervalo observado em ensaios clínicos de fase 3 neste cenário (SG mediana no CORRELATE foi de 7,6 meses vs 6,4 meses no CORRECT e SLP mediana foi de 2,8 meses vs 1,9 meses).

O cenário de prática clínica de rotina do CORRELATE fornece suporte adicional para a abordagem de otimização de dosagem do 1º ciclo, conforme comprovado pelo ReDOS, já que a dose inicial para 43% dos pacientes no CORRELATE foi menor que a dose padrão de 160 mg. O conhecimento do uso de drogas e a abordagem do paciente demonstrada no CORRELATE parece aumentar os resultados dos pacientes tratados com regorafenibe no cenário clínico real.

3.5. RECORA – Estudo observacional prospectivo da eficácia e segurança de regorafenibe no tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático tratados na prática clínica na Alemanha (54)

O estudo RECORA é um estudo de segurança pós-registro cujo objetivo é caracterizar a eficácia e segurança de regorafenibe na prática clínica. RECORA investigou a eficácia e segurança do regorafenibe no atendimento clínico de rotina na Alemanha. Pacientes com CCR maiores de 18 anos para os quais foi tomada a decisão de tratar com regorafenibe na sua indicação aprovada. O desfecho primário foi sobrevida global (SG). Os desfechos secundários incluíram tempo de sobrevida livre de progressão (SLP), tempo até a progressão (TPP), taxa de controle da doença e incidência de eventos adversos

emergentes do tratamento (TEAE). Análises de subgrupo para SG, SLP, TPP e segurança foram realizadas de acordo com a idade, sexo, ECOG PS, status de KRAS, tempo desde o diagnóstico inicial, número de terapias anteriores com bevacizumabe, localização do tumor e locais de metástases. Resultados finais incluíram 481 pacientes em 90 locais; 464 pacientes foram incluídos na análise de segurança e 463 para a eficácia. A mediana da idade foi de 67 anos (30-89), 60% dos pacientes eram do sexo masculino, ECOG PS inicial foi 0 em 20%, 1 em 61%, 2 em 18% e 3 em 1% dos pacientes, 63% teve câncer de cólon primário, 46% tinham tumores mutados KRAS no diagnóstico, 75% tinham metástases no fígado, 59% no pulmão e 42% no pulmão e no fígado.

A mediana da SG foi de 5,8 meses (IC 95%: 5,3-6,6), o que foi compatível com a faixa de resultados do estudo CORRECT (6,4 meses) e à observada no estudo observacional francês (REBECCA). A mediana de SLP foi de 3,1 meses (IC 95%: 2,8-3,3), a mediana do TPP foi de 4,0 meses (IC 95%: 3,6-4,9), a taxa de controle de doença foi de 26,7% (na análise interina, 3,9% dos pacientes tiveram resposta parcial e 26% apresentaram doença estável). Não houve diferenças significativas na SG em subgrupos de acordo com a idade (<65/≥65), sexo, estado de KRAS, terapia prévia com bevacizumabe e local do tumor primário; enquanto que a SG foi significativamente diferente nos subgrupos de acordo com o ECOG PS (ECOG 0/1 vs. 2) e o tempo desde o diagnóstico inicial (<18/≥18 meses).

EAs de graus ≥3 ocorrem em 57,5% dos pacientes, apenas em 19% relacionados ao regorafenibe. EAs graves foram registrados em 51% dos pacientes, em 9% considerados relacionados ao regorafenibe. No geral, 29% morreram de um EA, porém apenas 0,4% relacionados ao regorafenibe. 24,4% dos pacientes receberam mais terapia antitumoral após o término do tratamento com regorafenibe.

Na análise interina do estudo, os EAs relacionados ao regorafenibe foram principalmente diarreia (17% no total e 1% em graus 3 ou mais), reação cutânea mão-pé (14% no total e 3% em graus 3 ou mais) e fadiga (13% no total e 2% em graus 3 ou mais).

O RECORA, um estudo de contexto real não intervencionista, mostrou benefício clínico e tolerabilidade aceitável para o regorafenibe, com eficácia em SG atingida na mesma faixa do estudo principal.

4. Conclusões

O câncer colorretal (CCR), ou câncer de intestino, é o terceiro tipo mais comum de câncer globalmente e a quarta causa de morte relacionada ao câncer, chegando a 8,5% de todas as mortes por câncer, estimando-se 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em

homens e 18.980 em mulheres (9,4%) para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil. No estágio metastático, os pacientes têm prognóstico bastante reservado: enquanto as taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos no estágio I superam 90%, essa possibilidade cai para menos de 10% para pacientes no estágio IV (metastático), o que configura uma importante necessidade médica não atendida. Desta forma, novas abordagens terapêuticas são necessárias para atender aos diferentes perfis de pacientes e linhas posteriores de tratamento, após a falha à quimioterapia de primeira linha e biológicos.

STIVARGA® (regorafenibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer colorretal (CCR) metastático que tenham sido previamente tratados com, ou não sejam considerados candidatos para, as terapias disponíveis.

Os estudos fase III randomizados e controlados (RCT) de regorafenibe para CCRm em terceira linha, submetidos e aprovados pela ANVISA, demonstram ganhos estatisticamente relevantes de sobrevida global (SG mediana de 6,4m no estudo CORRECT e SG mediana de 8,8m no estudo CONCUR) que representam de 23% a 45% de redução no risco de morte do paciente que usou regorafenibe comparados com placebo (RR: 0,77; 95% IC 0,64-0,94; $p=0,0052$ no CORRECT e RR: 0,55; 95% IC 0,40-0,77; $p=0,00016$ no CONCUR). A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana também foi avaliada e significativamente favorável ao regorafenibe com redução no risco de progressão de doença entre 51% a 69% comparado ao placebo (RR: 0,49; 95% IC 0,42-0,58; $p<0,0001$ no CORRECT e RR: 0,31; 95% IC 0,22-0,44; $p<0,0001$ no CONCUR). Outro dado de eficácia avaliado nos estudos RCT fase III foi taxa de controle de doença de 41% no estudo CORRECT e 51% no estudo CONCUR). A qualidade de vida foi avaliada por dois questionários diferentes (EORTC QLQ-C30 e EQ-5D) nos dois estudos RCT fase III e não houve diferença clínica significativa entre regorafenibe e placebo.

Os estudos RCT fase III de regorafenibe e também os estudos pós aprovação e fase IIIb realizados no mundo todo, mostraram um perfil de toxicidade consistente, compatível com a classe e mecanismo de ação da tecnologia proposta, não cumulativo com uso a longo prazo, bem tolerados e manejáveis. Os principais eventos adversos relacionados a droga foram reação cutânea mão-pé (17% e 16% grau 3 respectivamente nos estudos CORRECT e CONCUR), fadiga (9% e 3% grau 3), hipertensão (7% e 11% grau 3), diarreia (7% e 1% grau 3) e alteração de enzimas hepáticas (7% grau 3 no estudo CONCUR). Todas os eventos adversos são manejáveis com redução de dose ou interrupção temporária do medicamento.

Desta forma, a inclusão de regorafenibe ao Rol da ANS possibilitará uma alternativa de tratamento aos pacientes com CCR metastático após progressão com os tratamentos atualmente disponíveis no sistema de saúde suplementar brasileiro.

5. Referências

1. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer, 2012. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
2. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer Colorretal. Disponível em: <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorretal/definicao+>>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
3. NCCN – National Comprehensive Cancer Network. Guidelines Insights: Colon Cancer, version 2.2018. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018.
4. INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva/Ministério da Saúde. Estimativa 2018 - Incidência de Câncer no Brasil, p. 53, Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
5. O'VING, I. M.; CLEVERS, H. C. Molecular causes of colon cancer. European Journal of Clinical Investigation, v. 32, n. 6, p. 448-457, 2002.
6. CHAMBERS, A. F.; GROOM, A. C.; MACDONALD, I. C. Dissemination and Growth of Cancer Cells in Metastatic Sites. Nature Reviews Cancer, v. 2, p. 563-572, 2002.
7. LE, N. H.; FRANKEN, P.; FODDE, R. Tumour–stroma interactions in colorectal cancer: converging on β -catenin activation and cancer stemness. British Journal of Cancer, v. 98, n. 12, p. 1886-1893, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441948/>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
8. BLUME-JENSEN, P.; HUNTER, T. Oncogenic kinase signalling. Nature, v. 411, n. 6835, p. 355-365, 2001.
9. FANG, J. Y.; RICHARDSON, B. C. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. The Lancet Oncology, v. 6, n. 5, p. 322-327, 2005.
10. VAKIANI, E.; SOLIT, D. B. KRAS and BRAF: drug targets and predictive biomarkers. The Journal of Pathology, v. 223, n. 2, p. 220-230, 2011.
11. ATTOUB, S. et al. The c-kit tyrosine kinase inhibitor STI571 for colorectal cancer therapy. Cancer Research, v. 62, n. 17, p. 4879-4883, 2002. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208734>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

12. PHAY, J. E.; SHAH, M. H. Targeting RET receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Clinical Cancer Research*, v. 16, n. 24, p. 5936-5941, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20930041>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
13. AMADO, R. et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 10, p. 1626-1634, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18316791>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
14. KARAPETIS, C. S. et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, v. 359, n. 17, p. 1757-1765, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18946061>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
15. KHAMBATA-FORD, Shirin et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and K-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*, v. 25, n. 22, p. 3230-3237, 2007.
16. LIEVRE, A. et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 3, p. 374-379, 2008.
17. ARTALE, S. et al. Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, v. 26, n. 25, p. 4217-4219, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757341>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
18. VAN CUTSEM, E. et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, v. 25, n. suppl_3, p. iii1-iii9, 2014.
19. YANG, Z. et al. Promising biomarkers for predicting the outcomes of patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies: a systematic review with meta-analysis. *International Journal of Cancer*, v. 133, n. 8, p. 1914-1925, 2013.
20. PENTHEROUDAKIS, G. et al. Biomarkers of benefit from cetuximab-based therapy in metastatic colorectal cancer: interaction of EGFR ligand expression with RAS/RAF, PIK3CA genotypes. *BMC Cancer*, v. 13, n. 1, p. 49, 2013. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23374602>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
21. SOOD, A. et al. PTEN gene expression and mutations in the PIK3CA gene as predictors of clinical benefit to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in patients with KRAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, v. 11, n. 2, p. 143-150, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22285706>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
22. O'CONNELL, J. B.; MAGGARD, M. A.; KO, C. Y. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 96, n. 19, p. 1420-1425, 2004.
23. HYGSTROM, J. R. et al. Clinicopathology and outcomes for mucinous and signet ring colorectal adenocarcinoma: analysis from the National Cancer Data Base.

- Annals of Surgical Oncology, v. 19, n. 9, p. 2814-2821, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22476818>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
24. University Of California San Francisco (UCSF). Colon Cancer, Center for Colorectal Surgery, Department of Surgery, 2011. Disponível em: <<http://colorectal.surgery.ucsf.edu/conditions--procedures/colon-cancer.aspx>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
 25. KIM, M. J. et al. Survival paradox between stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1) colon cancer. Annals of Surgical Oncology, v. 22, n. 2, p. 505-512, 2015.
 26. CHU, Q. D. et al. Positive surgical margins contribute to the survival paradox between patients with stage IIB/C (T4N0) and stage IIIA (T1-2N1, T1N2a) colon cancer. Surgery, v. 160, n. 5, p. 1333-1343, 2016.
 27. GUNDERSON, L. L. et al. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. Journal of Clinical Oncology, v. 28, n. 2, p. 264, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19949014>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
 28. FRANKO, J. et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. Journal of Clinical Oncology, v. 30, n. 3, p. 263, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22162570>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
 29. VAN CUTSEM, E. et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. European Journal of Cancer, v. 42, n. 14, p. 2212-2221, 2006.
 30. YOO, P. S. et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab. Clinical Colorectal Cancer, v. 6, n. 3, p. 202-207, 2006.
 31. FALCONE, A. et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. Journal of Clinical Oncology, v. 25, n. 13, p. 1670-1676, 2007.
 32. HOLCH, J. W. et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. European Journal of Cancer, v. 70, p. 87-98, 2017.
 33. WILHELM, S. M. et al. Preclinical overview of sorafenib, a multikinase inhibitor that targets both Raf and VEGF and PDGF receptor tyrosine kinase signaling. Molecular Cancer Therapeutics, v. 7, n. 10, p. 3129-3140, 2008. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18852116>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
 34. WILHELM, S. M. et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity. International Journal of Cancer, v. 129, n. 1, p. 245-255, 2011.

35. D'ALESSANDRO, Rosalba et al. Antagonism of Sorafenib and Regorafenib actions by platelet factors in hepatocellular carcinoma cell lines. *BMC Cancer*, v. 14, n. 1, p. 351, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24885890>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
36. TAKIGAWA, Hidehiko et al. Multikinase inhibitor regorafenib inhibits the growth and metastasis of colon cancer with abundant stroma. *Cancer Science*, v. 107, n. 5, p. 601-608, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26865419>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
37. ZOPF, D. et al. Regorafenib (BAY 73–4506): Preclinical pharmacology and clinical identification and quantification of its major metabolites. v. 70, n. 8, Supplement, 2010. In: AACR 101st Annual Meeting, 2010, Washington, DC. Disponível em: <http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/8_Supplement/1666>. Acesso em: 06 ago. 2018
38. MROSS, K. et al. A phase I dose-escalation study of regorafenib (BAY 73-4506), an inhibitor of oncogenic, angiogenic and stromal kinases, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research*, p. clincanres. 1900.2011, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22421192>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
39. STIVARGA: comprimidos. Responsável técnico Dirce Eiko Mimura. São Paulo: Bayer S. A., 2018. Bula de remédio.
40. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0, 2011. Disponível em: <<http://handbook-5-1.cochrane.org/>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
41. GROTHEY, Axel et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 381, n. 9863, p. 303-312, 2013.
42. LI, J. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 6, p. 619-629, 2015.
43. GROTHEY, A. et al. Characteristics of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib who had progression-free survival (PFS) >4 months: Subgroup analysis of the phase 3 CORRECT trial. In: ESMO 2016, Copenhagen, 2016. Disponível em: <<http://www.poster-submission.com/esmo2016/visitors/eposter/31764>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
44. BEKAI-SAAB, T. et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): Randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC)—An ACCRU Network study. In: World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, 2018.
45. SKÅRDERUD, M. R. et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, v. 62, p. 61-73, 2017.

46. ABRAHAO, A. B. K. et al. A comparison of regorafenib and TAS-102 for metastatic colorectal cancer: a systematic review and network meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer*, v. 17, n. 2, p. 113-120, 2018.
47. GUIMARÃES, R. M. et al. Increase income and mortality of colorrectal cancer in Brazil, 2001-2009. *Arquivos de Gastroenterologia*, v. 50, n. 1, p. 64-69, 2013. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-28032013000100064>. Acesso em: 07 ago. 2018.
48. ADENIS, A. et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*, v. 16, n. 1, p. 412, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936193/>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
49. VAN CUTSEM, E. et al, Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *The Oncologist* 2018;23:1–8.
50. GARCIA-CARBONERO, R. et al. Subgroup analysis of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with regorafenib in the phase 3b CONSIGN trial who had progression-free survival (PFS) >4 months. In: ESMO 2016, Copenhagen, 2016. Disponível em: <<http://www.poster-submission.com/esmo2016/visitors/eposter/31754>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
51. KOMATSU, Y. et al. Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). In: *Gastrointestinal Cancers Symposium*, San Francisco, 2017.
52. DUCREUX, M. et al. Safety and effectiveness of regorafenib (REG) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice: An interim analysis (IA) from the prospective, observational CORRELATE study. In: *Gastrointestinal Cancers Symposium*, San Francisco, 2017.
53. DUCREUX, M. et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: Final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. In: *20th World Congress on Gastrointestinal Cancer*, Barcelona, 2018.
54. SCHULZ, H. et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Interim results of the prospective multicentre noninterventional RECORA study. In: *Gastrointestinal Cancers Symposium*, San Francisco, 2017.