

**C**ATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS  
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS  
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

**SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS  
SE 14/2016**

**Regorafenibe para o tratamento do  
câncer de cólon metastático**

**Belo Horizonte  
Setembro - 2016**

**Faculdade de Farmácia - UFMG  
Dep. de Farmácia Social  
[www.cates.org.br](http://www.cates.org.br)**

**UNIVERSIDADE FEDERAL  
DE MINAS GERAIS**



2016. CCATES.

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

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E  
EXCELÊNCIA EM SAÚDE - CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte - MG

Tel.: (31) 3409-6394

*Home Page:* <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Jéssica Barreto dos Santos  
Mestre em Medicamentos e  
Assistência  
Farmacêutica/UFMG  
CCATES/UFMG

## RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Stivarga® (Regorafenibe)

**Indicação na bula:** Tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe.

**Pergunta:** Eficácia e segurança do regorafenibe em pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático.

**Evidências:** Foi analisado um ensaio clínico randomizado que avaliou a eficácia e segurança de regorafenibe contra placebo em pacientes com CCR metastático. A sobrevida global foi significativamente melhor com regorafenibe do que para o placebo ( $p = 0,00016$ ). A mediana de sobrevida global foi de 8,8 meses no grupo regorafenibe versus 6,3 meses no grupo placebo. A sobrevida livre de progressão também foi significativamente melhor com regorafenibe do que para placebo ( $p < 0,0001$ ), com uma mediana de sobrevida livre de progressão de 3,2 meses no grupo regorafenibe e 1,7 meses no grupo do placebo. Eventos adversos ocorreram em 97% dos pacientes que receberam regorafenibe e em 46% dos que receberam placebo. Eventos adversos graves ocorreram em 12 pacientes no grupo regorafenibe (9%) e três no grupo placebo (4%).

**Conclusões:** Regorafenibe teve uma melhora muito modesta na sobrevida global e benefícios na sobrevida livre de progressão à custa de maiores eventos adversos. São necessários mais estudos que comparem o regorafenibe com outros tratamentos utilizados para o CCR metastático. Além disso, esse medicamento apresenta um alto custo para o SUS e pode não ser custo-efetivo no Brasil.

## CONTEXTO

O câncer colorretal (CCR) abrange tumores que acometem um segmento do intestino grosso (o cólon) e o reto. É tratável e, na maioria dos casos, curável, ao ser detectado precocemente, quando ainda não se espalhou para outros órgãos. Quando a doença está espalhada, com metástases para o fígado, pulmão ou outros órgãos, as chances de cura ficam reduzidas. Grande parte desses tumores se inicia a partir de pólipos, lesões benignas que podem crescer na parede interna do intestino grosso, podendo sofrer malignização com o tempo. O tipo histopatológico mais comum é o adenocarcinoma. Outros tipos são neoplasias malignas raras, perfazendo dois a cinco por cento dos tumores colorretais, e requerem condutas terapêuticas específicas. Uma maneira de prevenir o aparecimento dos tumores seria a detecção e a remoção dos pólipos antes de eles se tornarem malignos <sup>(1,2)</sup>.

**1-População acometida:** Pacientes com câncer de cólon metastático.

**2-Prevalência/Incidência:** A estimativa de novos casos de CCR para 2016 no Brasil é de 34.280, sendo 16.660 homens e 17.620 mulheres. Esses valores correspondem a um risco estimado de 16,84 casos novos a cada 100 mil homens e 17,10 para cada 100 mil mulheres. Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de cólon e reto em homens é o segundo mais frequente na região Sudeste (24,27/100 mil) e terceiro nas regiões Sul (22,35/100 mil) e Centro-Oeste (14,16/100 mil). Nas regiões Nordeste (7,05/100 mil) e Norte (5,34/100 mil), ocupa a quarta posição. Entre as mulheres, é o segundo mais frequente nas regiões Sudeste (22,66/100 mil) e Sul (23,27/100 mil). Nas regiões Centro-Oeste (16,93/100 mil), Nordeste (8,77/100 mil) e Norte (5,89/100 mil), é o terceiro mais frequente <sup>(3)</sup>. Segundo informações do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), 10.298 pessoas vieram a óbito em 2014 por câncer de cólon no Brasil; sendo 4.845 homens e 5.450 mulheres <sup>(4)</sup>.

Para os Estados Unidos são estimados 95.270 novos casos de câncer de cólon e 39.220 novos casos de câncer retal, totalizando 134.490 novos casos para 2016, com estimativa de mortalidade de 49.190 óbitos <sup>(5)</sup>. Em 2012, houveram 447 mil

novos casos de CCR na Europa. É o segundo tipo de câncer mais frequente e representa 13,2% e 12,7% de todos os casos de câncer em homens e mulheres, respectivamente. Foi responsável por 215.000 mortes na Europa em 2012. Isso representa 11,6% e 13,0% de todos as mortes por câncer em homens e mulheres, respectivamente <sup>(6)</sup>.

**3-Curso da doença:** Aproximadamente 25% dos pacientes apresentam metástases ao diagnóstico inicial e quase 50% de pacientes com CCR irá desenvolver metástases, contribuindo para as altas taxas de mortalidade relatados para CCR. (ESMO, 2014). Até 85% dos tumores malignos do cólon são diagnosticados tardiamente, em estádios avançados da doença em pacientes sintomáticos. Medidas de rastreamento para a identificação precoce do tumor poderiam diminuir este número, principalmente em pacientes com alto risco, permitindo maiores chances de cura <sup>(7)</sup>. A história natural da doença propicia condições ideais à sua detecção precoce. A pesquisa de sangue oculto nas fezes e os métodos endoscópicos são considerados meios de detecção precoce para esse câncer, pois são capazes de diagnosticar e, no caso da endoscopia, remover pólipos adenomatosos colorretais (precursores do câncer do cólon e reto), bem como tumores em estádios bem iniciais <sup>(1)</sup>.

A classificação TNM (tumores, nódulos/linfonodos e metástases), da União Internacional Contra o Câncer (UICC) e American Joint Committee on Cancer (AJCC), é o sistema de estadiamento mais comum e aceito para o estadiamento do câncer. O CCR metastático é considerado o estágio IVA ou IVB, por essa classificação <sup>(8)</sup>.

A taxa de sobrevida em 5 anos é de cerca de 60% <sup>(6)</sup>. Entretanto, a taxa de sobrevida é melhor se a doença é detectada em estágios iniciais. As taxas de sobrevida de 5 anos para casos de CCR são de 93% a 97% para a doença em estágio I; de 72% a 85%, em estágio II; de 44% a 83% (dependendo do acometimento de linfonodos), em estágio III; e de menos de 8%, em estágio IV <sup>(9)</sup>. O prognóstico para os pacientes com metástases hepáticas de câncer colorretal, não tratadas, é de 5 a 12 meses de tempo de sobrevida mediana <sup>(8)</sup>.

Aproximadamente 50% dos pacientes com sintomas apresentam doença local avançada (estágio III) ou metástase (estágio IV) no momento do diagnóstico de CCR <sup>(9,10)</sup>. Apesar de as estatísticas normalmente apresentarem dados conjuntos, os cânceres de cólon e de reto podem ter divergências em suas características e, conseqüentemente, no tratamento e prognóstico <sup>(8)</sup>.

## DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

**1-Nome da tecnologia:** Stivarga®

**2-Princípio ativo:** Regorafenibe

**3-Registro na ANVISA:**

Sim, para esta indicação.

Sim, para outra indicação. Registro: 170560108. Validade: 12/2020. Citar: Stivarga® (regorafenibe) 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 <sup>(11)</sup>.

Não, o fabricante não recomenda este medicamento para esta finalidade, pois não há indicação expressa na Bula.

**4-Registro em outras agências internacionais:**

a) FDA

Sim     Não

Indicação: pacientes com CCR metastático que tenham sido previamente tratados com quimioterapia à base de fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano, uma terapia antiVEGF, e, se KRAS tipo selvagem, uma terapia anti-EGFR. Pacientes com tumor estromal gastrointestinal irressecável ou

metastático localmente avançado que foram previamente tratados com mesilato de imatinibe e malato de sunitinibe <sup>(12)</sup>.

b) EMA

Sim       Não

Indicação: CCR que se espalhou para outras partes do corpo; tumor do estroma gastrointestinal que se espalhou e não podem ser removidos cirurgicamente. Stivarga é usado em pacientes que já foram tratados ou que não podem utilizar outros tratamentos disponíveis. Para o CCR estes incluem a quimioterapia com base em medicamentos chamados fluoropirimidinas e tratamento com outros medicamentos conhecidos como terapia anti-VEGF e anti-EGFR. Os pacientes com GIST devem ter tentado o tratamento com imatinibe e sunitinibe <sup>(13)</sup>.

## OPÇÕES DE TRATAMENTO

### 1-Principais tecnologias disponíveis no mercado:

De acordo com a Sociedade Europeia de Oncologia Médica <sup>(6)</sup>, do inglês *European Society for Medical Oncology* (ESMO), o tratamento sistemático do CCR metastático pode ser realizado com:

- Agentes citotóxicos (fluoropirimidinas, oxaliplatina, leucovorin, irinotecano)
- Agentes biológicos
  - ✓ Anti-VEGF (bevacizumabe, aflibercepte)
  - ✓ Anti-EGFR (cetuximabe, panitumumabe)
  - ✓ Inibidores multiquinases (regorafenibe)

É importante o conceito de cuidado contínuo na escolha da estratégica de um regime ou a sequência nas diferentes linhas. De fato, tem sido demonstrado que quando um número maior dos pacientes é exposto a todos os agentes citotóxicos disponíveis, a sobrevida é mais longa, e é provável que este conceito também

possa ser extrapolado para os agentes biológicos. Portanto, diferentes cenários podem ser desenvolvidos (Figura 1) <sup>(6)</sup>.

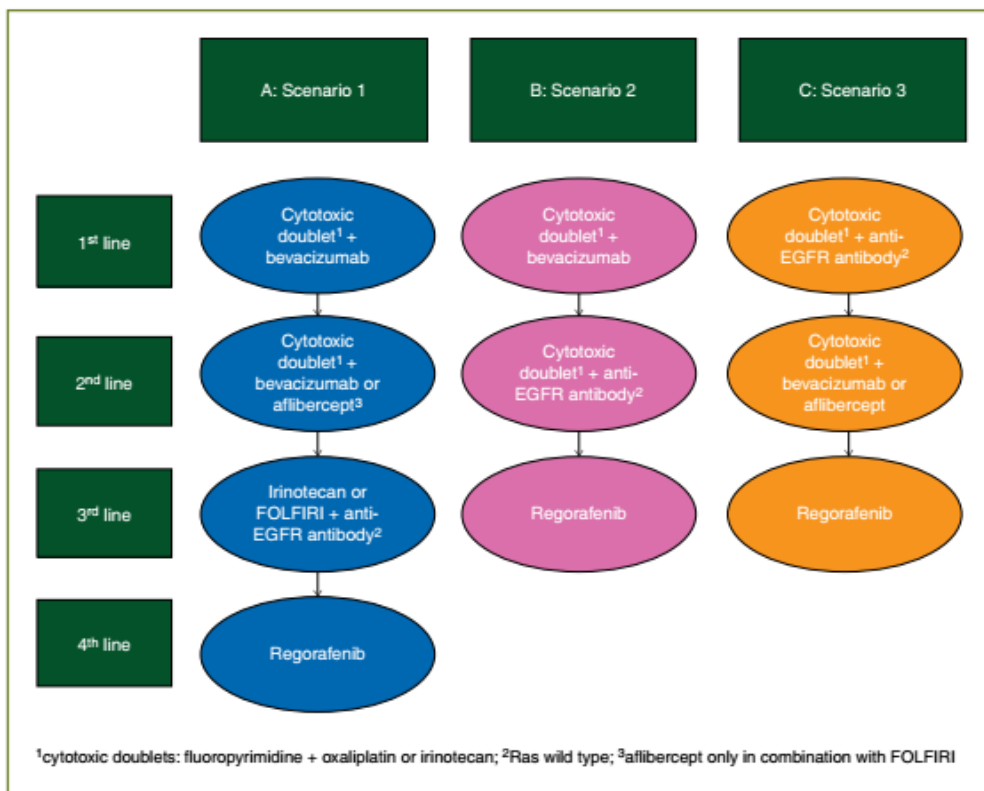


Figura 1 – Cenários estratégicos no cuidado contínuo do CCR metastático.

A escolha de um dos cenários dependerá da caracterização molecular do tumor, do objetivo do tratamento, da toxicidade dos agentes, do conhecimento de que os anticorpos anti-EGFR também têm uma elevada atividade em linhas mais tardias e das expectativas do paciente <sup>(6)</sup>.

**2-Genérico (preenchimento apenas para medicamentos):**

Sim

Não

**3-Preço do tratamento (preenchimento apenas para medicamentos):**

A dose diária definida (DDD) para o regorafenibe na Organização Mundial de Saúde (OMS) não foi definida<sup>(14)</sup>. De acordo com a bula do fabricante do produto,



a dose recomendada é de 160 mg de regorafenibe (4 comprimidos revestidos contendo 40 mg de regorafenibe cada) ingeridos via oral uma vez ao dia durante 3 semanas de terapia, seguido de 1 semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas<sup>(11)</sup>. O preço do tratamento foi estimado considerando os valores da Câmara de Regulação do Mercado de Preços (CMED) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), de 19 de agosto de 2016, considerando o ICMS de 18% e de 0% (imposto desonerado).

**Tabela 1. Preço mensal estimado do tratamento com regorafenibe (Stivarga®).**

ICMS	Dose diária recomendada	Apresentação	Valor do tratamento mensal
0%	160 mg	84 comprimidos	R\$ 8.719,29
18%	160 mg	84 comprimidos	R\$ 10.926,24

Preço Máximo de Venda ao Governo - PMVG.

**4-Preço do tratamento (preenchimento apenas para materiais/procedimentos):** Não se aplica

**5-Principal objetivo do tratamento:**

Marque as opções que julgar necessário

Cura da doença

Redução de surtos

Estabilização do paciente

Manutenção do tratamento de uma condição crônica

Outros:

## BUSCA DE EVIDÊNCIAS

**Data da busca (1): 29/08/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (1):**

Regorafenibe é eficaz e seguro para CCR metastático?

Base pesquisada: PUBMED

**Data da busca (2): 29/08/2016**

**Pergunta estruturada/base pesquisada (2):**

Regorafenibe é eficaz e seguro para CCR metastático?

Base pesquisada: Cochrane

## RESULTADOS COMPILADOS

Foi encontrado um ensaio clínico randomizado que avaliou o regorafenibe contra placebo, ambos os grupos receberam melhor tratamento de apoio.

Jin Li *et al.* (2015) realizaram um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, de fase 3 em 25 hospitais na China, Hong Kong, Coreia do Sul, Taiwan e Vietnã. Pacientes asiáticos com 18 anos ou mais com CCR metastático, que utilizaram pelo menos duas linhas de tratamento anteriores ou foram incapazes de tolerar os tratamentos padrões foram recrutados para o estudo. 204 pacientes foram distribuídos aleatoriamente, sendo que 136 pacientes receberam regorafenibe (67%) e 68 placebo (33%). Todos os pacientes receberam melhor tratamento de apoio<sup>1</sup>, excluindo outros medicamentos antitumorais ou quimioterapia antineoplásica, tratamento hormonal ou imunoterapia. Após um seguimento médio de 7,4 meses, a sobrevida global foi significativamente melhor com regorafenibe do que para o placebo (p =

---

<sup>1</sup> Não foi relatado pelo estudo qual é o melhor tratamento de apoio.

0,00016). A mediana de sobrevida global foi de 8,8 meses [IC 95% 7,3 - 9,8] no grupo regorafenibe versus 6,3 meses [IC 95% 4,8 - 7,6] no grupo placebo. A sobrevida livre de progressão também foi significativamente melhor com regorafenibe do que para placebo ( $p < 0,0001$ ), com uma mediana de sobrevida livre de progressão de 3,2 meses (IC de 95% 2,0 - 3,7) no grupo regorafenibe e 1,7 meses (IC de 95% 1,6 - 1,8) no grupo do placebo. Eventos adversos ocorreram em 132 dos 136 pacientes (97%) que receberam regorafenibe e 31 dos 68 (46%) que receberam placebo. Os eventos adversos de grau 3 ou superior ocorreram em 74 pacientes (54%) que recebem regorafenibe e dez (15%) que receberam placebo, os mais frequentes foram reação cutânea mão-pé (16% no grupo regorafenibe versus 0% no grupo placebo), hipertensão (11% versus 3%), hiperbilirrubinemia (7% contra 1%), hipofosfatemia (7% contra 0%), aumento da concentração de alanina aminotransferase (7% versus nenhum), aumento da concentração de aspartato aminotransferase (6% versus 0%), aumento da concentração de lipase (4% contra 1%) e rash maculopapular (4% versus 0%). Eventos adversos graves ocorreram em 12 pacientes (9%) no grupo regorafenibe e três (4%) no grupo placebo <sup>(15)</sup>.

## ALTERNATIVAS DISPONÍVEIS NO SUS

De acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia do Ministérios da Saúde, para câncer de cólon, a seleção do tratamento deverá ser adequada ao estadiamento clínico da doença, capacidade funcional (escala ECOG/Zubrod), condições clínicas e preferência do doente. Abaixo está o tratamento para o estágio IV ou doença recidivada <sup>(2)</sup>:

- Ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica.
- Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática.
- Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com CCR recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital. Recomenda-se que a quimioterapia paliativa de 1ª linha seja realizada para doentes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod. Quando possível, o tratamento deve ser feito com esquema contendo fluoropirimidina associada com oxaliplatina ou irinotecano <sup>(2)</sup>.

Observa-se que o financiamento de medicamentos oncológicos não se dá por meio dos Componentes da Assistência Farmacêutica. O Ministério da Saúde e as Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde não disponibilizam diretamente medicamentos contra o câncer. O fornecimento destes medicamentos ocorre por meio da sua inclusão nos procedimentos quimioterápicos registrados no subsistema APAC-SIA (Autorização de Procedimento de Alta Complexidade do Sistema de Informação Ambulatorial) do SUS, devendo ser oferecidos pelos hospitais credenciados no SUS e habilitados em Oncologia, sendo ressarcidos pelo Ministério da Saúde conforme o código do procedimento registrado na APAC<sup>(16)</sup>.

Os hospitais credenciados para atendimento em oncologia devem, por sua responsabilidade, dispor de protocolo clínico institucional complementar, destinado a orientar a tomada de decisão por doentes e médicos, avaliar e garantir qualidade na assistência, orientar a destinação de recursos na assistência à saúde e fornecer elementos de boa prática médica<sup>(2)</sup>.

A tabela de procedimentos do SUS não refere medicamentos oncológicos, mas situações tumorais específicas, que orientam a codificação desses procedimentos e são descritos independentemente de qual esquema terapêutico seja adotado. Os estabelecimentos habilitados em Oncologia pelo SUS são os responsáveis pelo fornecimento dos medicamentos necessários ao tratamento do câncer que,

livremente, padronizam, adquirem e prescrevem, devendo observar protocolos e diretrizes terapêuticas do Ministério da Saúde, quando existentes<sup>(17)</sup>.

Os procedimentos encontram-se registrados na tabela do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) sob as seguintes codificações<sup>(18)</sup>:

**Tabela 2. Procedimentos registrados para o tratamento do câncer de cólon no SIGTAP.**

<b>Código</b>	<b>Procedimento</b>
<b>Quimioterapia paliativa - adulto</b>	
03.04.02.001-0	Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado -1ª linha
03.04.02.002-8	Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado - 2ª linha
<b>Quimioterapia adjuvante- adulto</b>	
03.04.05.002-4	Quimioterapia de adenocarcinoma de cólon
<b>Quimioterapia - procedimentos especiais</b>	
03.04.08.004-7	Quimioterapia intra-arterial
03.04.08.006-3	Quimioterapia intracavitária

Para fins de avaliação e controle, deve ser considerada quimioterapia de 2ª linha toda quimioterapia antineoplásica paliativa realizada após uma quimioterapia paliativa inicial (1ª linha) não importa em que estabelecimento ou sistema de saúde tenha sido realizada.

## RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS OU ORGANIZAÇÕES INTERNACIONAIS

### □ CADTH <sup>(19)</sup>

O Comitê de experts do Canadá não recomendou o financiamento de regorafenibe para pacientes com CCR metastático que já foram tratados previamente com quimioterapia baseada em fluoripirimidina, oxaliplatina, irinotecano, anti-VEGF e anti-EGFR (para KRAS selvagem). O Comitê realizou essa recomendação porque comparado com placebo em combinação com melhor cuidado de suporte, regorafenibe teve uma melhora muito modesta na sobrevida global e benefícios na sobrevida livre de progressão, um similar declínio na qualidade de vida, moderado mas não insignificante perfil de toxicidade e não foi custo-efetivo.

### □ NICE <sup>(20)</sup>

O NICE relatou que a Bayer foi convidada a apresentar evidências para o regorafenibe no CCR metastático em maio de 2013. A avaliação foi suspensa logo depois porque a empresa explicou que não havia nenhuma base de dados sobre a qual comparar regorafenibe com o tratamento padrão no Reino Unido. No entanto, a empresa espera que um ensaio clínico em curso, esperado para ser concluído em 2014, forneça esses dados. A empresa já avaliou as características iniciais das pessoas recrutadas para esse ensaio clínico e considerou que o número de pessoas no ensaio clínico que tiveram o cuidado equivalente ao tratamento padrão no Reino Unido é muito pequeno para formar a base de uma submissão para essa apreciação.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Regorafenibe foi aprovado pela ANVISA para o tratamento de pacientes adultos com tumores estromais gastrintestinais metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe. A bula registrada na ANVISA não indica o regorafenibe para CCR metastático. Em um ensaio clínico randomizado que avaliou o

regorafenibe contra placebo para o tratamento de CCR metastático, regorafenibe teve uma melhora muito modesta na sobrevida global e benefícios na sobrevida livre de progressão à custa de maiores eventos adversos. São necessários mais estudos que comparem o regorafenibe com outros tratamentos utilizados para o CCR metastático. Além disso, esse medicamento apresenta um alto custo para o SUS e pode não ser custo-efetivo no Brasil.

## REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Tipos de Câncer. Colorretal. INCA, 2016. Disponível em <<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colorreta>>. Acesso em 29 ago 2016.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde - Brasília : Ministério da Saúde, 2014.
3. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2016. Incidência de Câncer no Brasil. Síntese de resultados e comentários. INCA, 2016. Disponível em < <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 29 ago 2016.
4. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Estatísticas vitais. Mortalidade - 1996 a 2014, pela CID-10. C18 Neopl malig do colon. Disponível em: <[tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def](http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/obt10uf.def)>. Acesso em: 29 ago 2016.
5. American Cancer Society. Câncer colorrectal. Last Revised: 2/22/2016. Disponível em: <[www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002290-pdf.pdf](http://www.cancer.org/acs/groups/cid/documents/webcontent/002290-pdf.pdf)>. Acesso em: 29 ago 2016.
6. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. doi: 10.1093/annonc/mdu260. Epub 2014 Sep 4. Erratum in: *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v174-7.
7. FANG CHIA, BIN. Rastreamento para câncer colorretal. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, 48(4), 286. 2002. <https://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302002000400020>.
8. Ministério da Saúde. Comissão Nacional de Incorporação de tecnologias no SUS. Cetuximabe no tratamento de 1a linha do Câncer Colorretal Metastático. Relatório de recomendação. Julho;2015. Disponível em: <[conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio\\_CetuximabeColorretal\\_CP.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_CetuximabeColorretal_CP.pdf)>. Acesso em: 29 ago 2016.



9. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, Smyrk TC, Sinicropo FA, Chan E, Gill S, Kahlenberg MS, Shields AF, Quesenberry JT, Webb TA, Farr GH Jr, Pockaj BA, Grothey A, Goldberg RM. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2012 Apr 4;307(13):1383-93. doi: 10.1001/jama.2012.385.
10. Fujita S, Akasu T, Mizusawa J, Saito N, Kinugasa Y, Kanemitsu Y, Ohue M, Fujii S, Shiozawa M, Yamaguchi T, Moriya Y; Colorectal Cancer Study Group of Japan Clinical Oncology Group. Postoperative morbidity and mortality after mesorectal excision with and without lateral lymph node dissection for clinical stage II or stage III lower rectal cancer (JCOG0212): results from a multicentre, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet Oncol*. 2012 Jun;13(6):616-21. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70158-4.
11. Bayer S.A. Stivarga. Bula do Profissional. 07 jul. 2016. Disponível em: <[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22414882016&pIdAnexo=3854606](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=22414882016&pIdAnexo=3854606)>. Acesso em: 29 ago. 2016.
12. Food and Drug Administration. FDA drugs approved drug products. Stivarga. Label and approval history. label approved on 02/25/2013 (PDF) for NDA no. 204369. Disponível em: <[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204369lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204369lbl.pdf)>. Acesso em: 29 ago 2016.
13. European Medicines Agency. Find Medicine. Human medicine. Stivarga. Product Information. 28/04/2016 Stivarga -EMA/H/C/002573 -II/0015/G. Annex I - Summary of product characteristics. Disponível em: <[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human\\_med\\_001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/002573/human_med_001684.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)>. Acesso em: 29 ago 2016.
14. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2016. Regorafenib. Disponível em: <[http://www.whocc.no/atc\\_ddd\\_index/?code=L01XE21](http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=L01XE21)>. Acesso em: 29 ago 2016.

15. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, Xu J, Bai Y, Chi Y, Wang L, Yeh KH, Bi F, Cheng Y, Le AT, Lin JK, Liu T, Ma D, Kappeler C, Kalmus J, Kim TW; CONCUR Investigators. 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. *Lancet Oncol.* 2015 Jun;16(6):619-29. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7. Epub 2015 May 13. PubMed PMID: 25981818.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. Brasília : Ministério da Saúde, 2014. Disponível em: <[conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Carcinoma-CelRenais\\_2014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Carcinoma-CelRenais_2014.pdf)>. Acesso em: 31 ago 2016.
17. Governo do Estado do Paraná. Secretaria da Saúde. Medicamentos Oncológicos. Disponível em: <[www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064](http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=3064)>. Acesso em: 31 ago 2016.
18. Brasil. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS. Disponível em: <<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>>. Acesso em: 30 ago 2016.
19. CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR). Expert Review Committee (pERC). Regorafenib (Stivarga) for metastatic colorectal cancer - pERC Final Recommendation. November 15, 201. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-stivargamcrc-fn-rec.pdf>>. Acesso em: 29 ago 2016.
20. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal). NICE technology appraisal guidance [TA334]. Published date: 25 February 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta334/resources/regorafenib-for->

metastatic-colorectal-cancer-after-treatment-for-metastatic-disease-  
82602547375813 > Acesso em: 29 ago 2016.