

AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIA EM SAÚDE

Dossiê econômico para submissão à ANS

**Radioterapia interna seletiva
com microesferas de resina Y-90
para câncer colorretal metastático
refratário ou intolerante à quimioterapia**

Dossiê econômico

CONFLITOS DE INTERESSE

Autores:

André Ferreira de Azeredo da Silva

Bruna Stella Zanotto

Revisores:

Suki Shergill

Nathalie Amoury

Victoria Brennan

Denis Szejnfeld

Luiz Sérgio Pereira Grillo Junior

**SOBRICE - Sociedade Brasileira de Radiologia Intervencionista e Cirurgia
Endovascular**

Avenida Paulista, 37 - Paraíso
São Paulo / SP - CEP 01311-902

Tel: (11) 3372-4547

Sumário

SUMÁRIO.....	2
LISTA DE FIGURAS	3
LISTA DE TABELAS	4
LISTA DE ABREVIACÕES.....	5
SUMÁRIO EXECUTIVO	7
AVALIAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE TECNOLOGIA DE SAÚDE (ATS).....	14
INSTITUTO NACIONAL DE EXCELÊNCIA EM SAÚDE E CUIDADOS - NICE (REINO UNIDO)	14
SERVIÇO NACIONAL DE SAÚDE - NHS (REINO UNIDO).....	14
COMITÊ CONSULTIVO DE SERVIÇOS MÉDICOS - MSAC (AUSTRÁLIA)	15
ALTA AUTORIDADE DE SAÚDE - HAS (FRANÇA)	16
AGÊNCIA CANADENSE DE MEDICAMENTOS E TECNOLOGIAS EM SAÚDE - CADTH (CANADÁ).....	17
RESULTADOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA DE AVALIAÇÕES ECONÔMICAS.....	17
ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE	20
OBJETIVOS	20
MÉTODOS	20
<i>Parâmetros</i>	<i>20</i>
<i>Estrutura do modelo.....</i>	<i>23</i>
<i>Probabilidades de transição para o braço CPE.....</i>	<i>24</i>
<i>Probabilidades de transição para SIRT, TAS-102 e REG</i>	<i>26</i>
<i>Utilidades.....</i>	<i>26</i>
<i>Eventos adversos (EAs)</i>	<i>27</i>
<i>Consumo de recursos de saúde</i>	<i>29</i>
<i>Custos</i>	<i>29</i>
<i>Análises de sensibilidade univariadas.....</i>	<i>37</i>
<i>Análise de sensibilidade probabilística</i>	<i>37</i>
<i>Pressupostos e limitações</i>	<i>38</i>
RESULTADOS.....	38
<i>Caso base.....</i>	<i>38</i>
<i>Análises de sensibilidade univariadas.....</i>	<i>41</i>
DISCUSSÃO	49
CONCLUSÃO	52
ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (AIO).....	52
OBJETIVOS	52
MÉTODOS	52
<i>Estrutura e parâmetros do modelo</i>	<i>52</i>
<i>População-alvo.....</i>	<i>53</i>
<i>Participação de mercado</i>	<i>56</i>
<i>Análise de sensibilidade.....</i>	<i>56</i>
<i>Pressupostos e limitações</i>	<i>57</i>
RESULTADOS.....	57
<i>Caso-base.....</i>	<i>57</i>
<i>Análise de sensibilidade univariada (por cenários).....</i>	<i>57</i>
DISCUSSÃO	61
CONCLUSÃO	62
CONSIDERAÇÕES FINAIS	62
REFERÊNCIAS	64

Lista de figuras

Figura 1. Algoritmo proposto para o tratamento de metástases hepáticas secundárias ao CCR	16
Figura 2. Estados de saúde no modelo de custo-efetividade do câncer colorretal metastático.....	23
Figura 3. Distribuições paramétricas ajustadas às curvas Kaplan Maier dos CPE do estudo RECOURSE.....	25
Figura 4. Diagrama de tornado para SIRT versus CPE.....	43
Figura 5. Diagrama de tornado para SIRT versus REG.	44
Figura 6. Diagrama de tornados para SIRT versus TAS-102.....	45
Figura 7. Gráfico de dispersão das análises de sensibilidade probabilística para SIRT versus CPE.....	47
Figura 8. Curva de aceitabilidade de custo-utilidade para SIRT versus MCS (CPE).....	48
Figura 9. Derivação do tamanho da população de pacientes aptos a receber tratamento com microesferas de resina Y-90, TAS-102, REG ou CPE (por ano).	55

Lista de tabelas

Tabela 1. Resumo dos parâmetros da análise de custo-efetividade (população, intervenção, comparador e fontes de dados).....	21
Tabela 2. Hazard ratios obtidas da MAR (consulte o Dossiê Clínico, seção “Eficácia e Segurança”) comparando os grupos de tratamento para SG em relação aos CPE.	26
Tabela 3. Hazard ratios obtidas da MAR (consulte o Dossiê Clínico, seção “Eficácia e Segurança”) comparando os grupos de tratamento para sobrevida livre de progressão em relação aos CPE.	26
Tabela 4. Frequências de eventos adversos usadas no modelo.....	28
Tabela 5. Custos unitários associados à preparação e ao procedimento com SIRT no programa OMT.	31
Tabela 6. Custos do monitoramento do tratamento.....	34
Tabela 7. Custos de eventos adversos usados no modelo.	36
Tabela 8. Análises de sensibilidade unidirecional.	37
Tabela 9. Resumo dos cálculos de custo-utilidade e custo-efetividade de acordo com a análise competitiva de custo-efetividade.....	40
Tabela 10. Custos desagregados na análise do caso base.	41
Tabela 11. Anos de vida ajustados à qualidade desagregados na análise do caso base.....	41
Tabela 12. Resultados das análises de sensibilidade de cenário.	46
Tabela 13. Participações de mercado ao longo do tempo - Cenário atual e cenário alternativo.....	56
Tabela 14. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso base - 2,5% a 15% em 5 anos.....	59
Tabela 15. Resultados do impacto orçamentário da análise de sensibilidade - cenários de incorporação acelerada (5% a 30% e 10% a 50% em 5 anos).....	60

Lista de abreviações

5-FU	5-fluorouracila
AIC	Critério de informação de Akaike
AIO	Análise de impacto orçamentário
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASUV	Análise de sensibilidade univariada
ATS	Avaliação de tecnologia em saúde
AVG	Anos de vida ganhos
BIM	Modelo de impacto orçamentário (<i>budget impact model</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health</i> (Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde)
CACU	Curva de análise de custo-utilidade
CBHPM	Classificação brasileira hierarquizada de procedimentos médicos
CCR	Câncer colorretal
CCRM	Câncer colorretal metastático
CEA	Antígeno carcinoembrionário
CEAC	Curva de aceitabilidade de custo-efetividade
CEM	Modelo de custo-efetividade
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
CtE NHS	<i>NHS Commissioning tRRough Evaluation</i> (Comissionamento através de Avaliação do Serviço Nacional de Saúde, Reino Unido)
CPE	Cuidados paliativos exclusivos
D-TISS	Painel de dados do padrão de troca de informações da saúde suplementar
EA	Eventos adversos
ECOG PS	Classificação de desempenho do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (Grupo de Oncologia Cooperativo do Leste)
ECR	Estudo controlado randomizado
EMR	Evidências do mundo real
ESMO	Sociedade Europeia de Oncologia Médica
GBP	Libra esterlina britânica
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i> (Alta Autoridade de Saúde, França)
HR	Hazard ratio (razão de “azares”)
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
INCA	Instituto Nacional de Câncer
IPG	<i>Interventional Procedures Guidance</i> (Guia de Procedimentos Intervencionistas)
ISPOR	Sociedade Internacional de Economia da Saúde e Pesquisa de Desfechos
MAR	Metanálise de rede
MBS	<i>Medicare Benefits Schedule</i> (Programação de benefícios do Medicare, Austrália)
MCS	Melhores cuidados de suporte
MOC	Manual de Oncologia Clínica
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i> (Comitê Consultivo de Serviços, Médicos, Austrália)
NHS	<i>National Health Service</i> (Serviço Nacional de Saúde, Reino Unido)
NCCN	Rede Nacional Abrangente de Câncer

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i> (Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados, Reino Unido)
OMT	Order-Map-Treat
PBDA	Portal Brasileiro de Dados Abertos
PIB	Produto Interno Bruto
PICOS	População, intervenção, comparador(es), desfechos, desenho do estudo
PS	Classificação de desempenho
PSA	Análise de sensibilidade probabilística
QRVS	Qualidade de vida relacionada à saúde
QALY	Ano de vida ajustado pela qualidade
QoL	Qualidade de vida relacionada à saúde
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo-utilidade incremental
REG	Regorafenibe
RSL	Revisão sistemática da literatura
R\$	Real brasileiro
SG	Sobrevida global
SIRT	Terapia de radiação interna seletiva
SLP	Sobrevida livre de progressão
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i> (Consórcio Escocês de Medicamentos)
SPECT	Tomografia computadorizada por emissão de fóton único
TARE	Radioembolização transarterial
TAS-102	Trifluridina/tipiracila
TC	Tomografia computadorizada
UK	Reino Unido
USD	Dólar dos Estados Unidos
OMS	Organização Mundial da Saúde
Y-90	Ítrio-90

Sumário executivo

Tecnologia: Radioembolização hepática do câncer colorretal metastático (CCRm) com microesferas de resina de ítrio-90 (Y-90) (nome comercial, SIR-Spheres®).

A radioembolização hepática, conhecida como sinônimo de radioterapia interna seletiva (SIRT) ou radioembolização transarterial (TARE), é um tratamento direcionado, no qual a radiação é aplicada diretamente no local do tumor hepático (para tumores primários ou metastáticos) por meio da administração arterial hepática seletiva.

O uso de microesferas de resina Y-90 foi aprovado em todo o mundo desde 2002 e foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) em setembro de 2014 como um dispositivo médico para tumores hepáticos primários ou secundários irresssecáveis. As microesferas de resina Y-90 também foram incorporadas ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento de carcinoma hepatocelular em estágio intermediário ou avançado. Até o momento, mais de 330 pacientes foram tratados no Brasil. Atualmente, há vinte centros que realizam SIRT com microesferas de resina Y-90 do Sul ao Nordeste do Brasil, com mais centros planejados para abrir em 2023/2024. As microesferas de resina Y-90 são microesferas de resina estéreis, de uso único, contendo Y-90, utilizadas para SIRT.

Indicação: A presente submissão está alinhada com a população para a qual existe a autorização de comercialização: pacientes com metástases hepáticas irresssecáveis de câncer colorretal refratários ou intolerantes à quimioterapia.

Comparadores: Desde a última submissão, novos comparadores ativos foram incorporados à lista de procedimentos da ANS. Os tratamentos comparadores baseados nas aprovações atuais da ANS são, portanto, os cuidados paliativos exclusivos (CPE), trifluridina/tipiracila (TAS-102) e regorafenibe (REG).

Introdução e necessidades não atendidas: No Brasil, o câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo de câncer mais comum em homens e mulheres juntos. No momento do diagnóstico do CCR, aproximadamente 20-25% dos pacientes têm doença em estágio IV, com metástases confinadas ao fígado relatadas em 70-80% dos casos. O desenvolvimento de metástases à distância do CCR está associado a um prognóstico desfavorável, resultando em uma sobrevida estimada em 5 anos de apenas 14%. As metástases hepáticas são responsáveis por dois terços da mortalidade do CCR e, portanto, as metástases hepáticas continuam sendo um fator limitante da vida da maioria dos pacientes com CCRm.

Além das implicações clínicas, foram relatados altos níveis de ansiedade e depressão em pacientes com CCRm com metástases hepáticas. A qualidade de vida relacionada à saúde

(QVRS) pode ser ainda mais influenciada pela toxicidade relacionada ao tratamento e pela falta de eficácia do tratamento. Além da carga direta sobre os pacientes, o CCRm com predominância hepática representa uma demanda considerável para os cuidadores e serviços de saúde. A responsabilidade do cuidador é mais acentuada nos pacientes que recebem cuidados paliativos e pode ser de natureza física, mental e econômica. O ônus econômico para a sociedade em geral é impulsionado principalmente pelos custos diretos dos serviços de saúde, mesmo em pacientes que não estão recebendo tratamento, nos quais a internação é o principal fator de custos de saúde. Entretanto, as perdas de produtividade associadas à aposentadoria precoce e à morte prematura também são substanciais.

O tratamento do CCRm baseia-se em vários fatores, incluindo a localização e a extensão do tumor, a saúde geral do paciente e o perfil genético do tumor. O tratamento de primeira linha do CCRm geralmente envolve uma combinação de quimioterapia e terapia direcionada. As opções de tratamento de segunda linha do CCRm incluem quimioterapia com ou sem terapia direcionada, dependendo da resposta do paciente ao tratamento de primeira linha. As opções de tratamento atuais para pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia incluídas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS são TAS-102, REG e CPE.

Na prática clínica, metade de todos os pacientes com CCRm que recebem quimioterapia de primeira linha terá recaída e progredirá para terapias de segunda linha e, desses pacientes, espera-se que 25% progridam para terapias de terceira linha. As recentes revisões do REG e da TAS-102 pela ANS destacaram os perfis de segurança insatisfatórios desses tratamentos, com os pacientes apresentando eventos adversos sistêmicos significativos e eventual resistência à terapia, enquanto uma parcela significativa dos pacientes incluídos em estudos controlados randomizados (ECRs) precisou reduzir a dose ou interromper o tratamento devido a eventos adversos (EAs), e não houve melhora na percepção da qualidade de vida dos pacientes.

Devido ao prognóstico desfavorável e às limitações das opções de tratamento disponíveis para pacientes com CCRm (perfis de EAs desfavoráveis), há uma clara necessidade de tratamento não atendida. A SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz para os pacientes. Ela oferece radioterapia direcionada ao fígado por meio do programa Order-Map-Treat (OMT, encomendar-mapear-tratar), que permite a realização dos exames de planejamento e do procedimento em um único dia e faz uso da infraestrutura existente nos serviços de saúde

do país. Como a SIRT com microesferas de resina Y-90 não exige que o paciente pernoite no hospital, ela também tem um impacto positivo na qualidade de vida dos pacientes e nos recursos de saúde, além de reduzir os custos. Um estudo do programa OMT em pacientes com carcinoma hepatocelular no Reino Unido demonstrou que sua adoção permite não apenas flexibilidade na dosagem do tratamento, mas também está associada a benefícios econômicos, logísticos e ambientais consideráveis.

Evidências clínicas: Esta submissão inclui uma visão geral completa das evidências disponíveis para o uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia. Para assegurar que todos os estudos relevantes fossem identificados, foram realizadas duas revisões sistemáticas da literatura (RSLs). A primeira foi uma atualização de uma RSL e metanálise em rede (MAR) realizada por Walter *et al.* (2020)¹. Essa revisão inclui ECRs e estudos observacionais comparativos de microesferas de resina Y-90, CPE, TAS-102 ou REG. Além disso, foi realizada uma RSL para identificar estudos observacionais de braço único, evidências do mundo real (EMRs) e avaliações econômicas. Essa revisão foi incluída em resposta à crítica anterior da ANS sobre a falta de dados de segurança específicos do uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm.

A RSL com atualização de uma MAR Bayesiana fornece evidências diretas e indiretas das comparações de segurança e eficácia da SIRT com microesferas de resina Y-90, CPE, REG e TAS-102. Resumidamente, a MAR revelou que a TAS-102, o REG e a SIRT com microesferas de resina Y-90 são superiores aos CPE quanto à SG e têm estimativas de SG comparáveis entre si. A SIRT com microesferas de resina Y-90 teve a maior probabilidade de ser classificada em primeiro lugar para o desfecho de SG (SUCRA 89,2%). Não havia informações suficientes para incluir a SIRT com microesferas de resina Y-90 na análise de sobrevida livre de progressão (SLP). Os perfis de segurança dos comparadores foram explorados, e TAS-102 e REG apresentaram desfechos muito diferentes: níveis mais altos de EAs não hematológicas, como reação cutânea mão-pé, fadiga, diarreia, hipertensão e erupção cutânea ou descamação foram relatados com REG, enquanto eventos hematológicos como neutropenia, leucopenia e anemia foram mais comuns com TAS-102. Em geral, a neutropenia é uma toxicidade relacionada ao tratamento que pode ser controlada, enquanto a reação cutânea mão-pé pode ser incapacitante na vida dos pacientes. Moriwaki *et al.* (Japão, 550 pacientes)² e Vitale *et al.* (Itália e Espanha, 140 pacientes)³ compararam REG e TAS-102. No estudo observacional japonês, a incidência de toxicidades não hematológicas de grau 3 ou superior foi maior no grupo REG do que

no grupo TAS-102 (47% *versus* 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de reação cutânea grave mão-pé (20% *versus* 0%; $p < 0,001$), enquanto a incidência de toxicidades hematológicas de grau 3 ou superior foi maior no grupo TAS-102 do que no grupo regorafenibe (39% *versus* 13%; $p < 0,001$), particularmente a incidência de neutropenia (33% *versus* 3%; $p < 0,001$)⁸⁶. No estudo europeu, os EAs de grau 3 ou superior relacionados ao medicamento ocorreram em 57% dos pacientes que receberam tratamento com REG, em comparação com 37% dos pacientes que receberam tratamento com TAS-102⁹⁰. Ambos os estudos que compararam REG e TAS-102 discutem que esses EAs podem causar sofrimento significativo e exigir ajuste de dose e possivelmente levar à descontinuação do tratamento (toxicidades relacionadas ao tratamento de descontinuação do REG e da TAS-102 24% *versus* 7%; $p < 0,001$, respectivamente)⁸⁶. Os estudos também indicam incerteza no tamanho do efeito relacionado à frequência de EAs e ao impacto de TAS-102 ou REG na QVRS dos pacientes. A RSL indicou que SIRT com microesferas de resina Y-90 apresentou menos EAs de grau 3 ou 4 em comparação com REG (54% no ECR CORRECT) ou TAS-102 (69% no ECR RECOURSE). De modo geral, a incidência de EAs após a radioembolização permaneceu baixa e facilmente controlável: fadiga, náusea, dor abdominal leve e eventos gastrointestinais foram os EAs de grau 1-2 mais comumente relatados. Houve incidência muito baixa de EAs de grau 3 relatados nos estudos (seis pacientes no grupo fluoruracila [5-FU], enquanto apenas um paciente no grupo SIRT). Um perfil semelhante foi relatado em Seidensticker *et al.*⁴ com apenas 3 casos de EAs de grau 3 relatados e nenhum EA de grau 4.

Foi realizada uma segunda RSL para pesquisar evidências de mundo real da SIRT com microesferas de resina Y-90. Os dois principais registros dos EUA e da Europa (CIRT e RESIN) ampliaram as evidências de segurança para o uso de microesferas de resina Y-90 para o tratamento de CCRm e relatam a incidência de EAs de grau 3 ou superior relacionados ao medicamento em menos de 20% dos pacientes em ambos os registros (CIRT e RESIN); comparativamente, a incidência de toxicidades de grau 3 ou superior com TAS-102 e REG em seus estudos foi de 69% e 54%, respectivamente.

Evidências econômicas: Foi realizada uma análise de custo-utilidade comparando a SIRT com os CPE, o REG e a TAS-102 na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro em um horizonte de tempo “por toda a vida” (10 anos). Projetou-se que o uso da SIRT levaria a um aumento substancial na expectativa de vida em relação aos CPE (1,37 anos com a SIRT *versus* 0,68 anos com os CPE). Da mesma forma, o uso da SIRT foi associado a uma projeção de expectativa de vida ajustada à qualidade com desconto de 0,87 anos de

vida ajustados à qualidade (QALYs) em comparação com 0,44 QALYs para os CPE. Os custos totais descontados foram de R\$ 158.146,15 para a SIRT e de R\$ 35.010,28 para os CPE, que, combinados com o ganho na expectativa de vida ajustada à qualidade, resultaram em uma relação de custo-utilidade incremental (RCUI) de R\$ 284.792,45 por QALY ganho com a SIRT com microesferas de resina Y-90 *versus* os CPE. Para fins de comparação, a RCUI *versus* os CPE observados no dossiê de submissão do REG à ANS foi de R\$ 530.378/QALY e no dossiê de submissão da TAS-102 à ANS foi de R\$ 829.112,11/QALY.

TAS-102 e o REG já foram incluídos no rol de procedimentos da ANS, portanto, foram calculados os RCUIs entre a SIRT e cada um desses agentes, obtendo-se os seguintes resultados: R\$ 98.922,59/QALY para SIRT *versus* REG e R\$ 177.067,55/QALY para SIRT *versus* TAS-102. Esses números estão próximos da faixa de valores que podem ser considerados custo-efetivos em relação aos limiares de valores que foram propostos para a incorporação de tecnologias no Brasil (3 vezes o PIB brasileiro *per capita* de R\$ 46.154,60 em 2022).

Também foi realizada uma análise de custo-efetividade competitiva. Essa análise considerou inicialmente CPE, REG, TAS-102 e SIRT, e demonstrou que o REG foi fortemente dominado pela TAS-102 (ou seja, relativamente resulta em custo mais alto e menor ganho de saúde). Em seguida, a TAS-102 estava sob dominância estendida pelo SIRT e pelos CPE. Assim, considerando que os comparadores dominados devem ser excluídos do cenário de decisão na interpretação das análises de custo-efetividade competitivas, os comparadores que deveriam ser considerados para incorporação no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro para pacientes com CCRm com doença hepática irresssecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia, são os CPE e a SIRT com microesferas de resina Y-90.

Análise de impacto orçamentário: O impacto orçamentário da incorporação da SIRT com microesferas de resina Y-90 assumindo-se um aumento linear da participação de mercado de 2,5% para 15% em 5 anos indicou um aumento nos custos de R\$ 165.705,33 para R\$ 4,4 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 7,2 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário médio anual de R\$ 1,44 milhão. Na análise de sensibilidade para uma curva de incorporação acelerada (de 10% a 30% em 5 anos), o impacto orçamentário da incorporação do SIRT resultaria em um aumento de custo de R\$ 930.602,67 a R\$ 6,9 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 19,9 milhões em 5 anos e um impacto

orçamentário médio anual de R\$ 3,9 milhões. Essas estimativas de impacto orçamentário são significativamente menores do que os resultados do impacto orçamentário que apoiaram a incorporação do REG (R\$ 6,9 a R\$ 14,4 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 54,1 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 10,8 milhões - recálculo da ANS) e TAS-102 (R\$ 13,97 a R\$ 71,9 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 213,76 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 42,75 milhões - recálculo da ANS).

Conclusão: As diretrizes emitidas por várias instituições nacionais e internacionais renomadas, incluindo MOC, ESMO e NCCN, defendem que o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 seja considerado como possível alternativa de tratamento em pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia. Essa opinião é confirmada por declarações de consenso de especialistas sediados nos EUA e na Espanha. As evidências da MAR, das EMRs e dos estudos clínicos mostram que a SIRT com microesferas de resina Y-90 proporciona um benefício de sobrevida em relação aos CPE e sobrevida comparável a REG e TAS-102, além de apresentar um perfil de segurança mais favorável. A utilização do programa OMT também oferece maior conveniência para os pacientes, o que representa um avanço importante no tratamento de pacientes com CCRm.

Considerações finais: Há um prognóstico desfavorável e uma necessidade de tratamento não atendida para pacientes com CCRm irressecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia. A SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz direcionado ao fígado para pacientes com doença hepática irressecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia, que é pelo menos equivalente a REG e TAS-102, com as vantagens da administração única, menos eventos adversos e maior QVRS.

Do ponto de vista econômico, a inclusão de SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com os agentes orais REG e TAS-102, e o impacto orçamentário de SIRT com microesferas de resina Y-90 é significativamente menor do que o de REG e TAS-102, tornando-o uma opção mais atraente para os provedores de serviços de saúde.

A inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 no rol de procedimentos da ANS para o tratamento de pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia não apenas atenderia a uma importante necessidade não atendida desses pacientes, mas

também proporcionaria uma opção de tratamento econômica com impacto mais favorável no orçamento da saúde.

Avaliações de agências internacionais de tecnologia de saúde (ATS)

Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados - NICE (Reino Unido)

A radioterapia interna seletiva (SIRT) é atualmente financiada pelo NHS no Reino Unido para pacientes intolerantes à quimioterapia ou que têm metástases hepáticas refratárias à quimioterapia. O status da avaliação da SIRT pelo National Institute for Health and Care Excellence (NICE) e o reembolso pelo National Health Service (NHS) estão detalhados a seguir.

Não há orientação formal atual do NICE sobre o uso da SIRT no câncer colorretal metastático (CCRm) (ou seja, avaliações formais de tecnologia, como a TA688 para SIRT no carcinoma hepatocelular). No entanto, o tema da SIRT no CCRm foi avaliado quanto à eficácia e segurança por meio da orientação do procedimento intervencionista (Interventional Procedures Guidance 672, março de 2020), na qual o NICE reconheceu que há evidências de eficácia da SIRT, embora existam limitações. De acordo com esse documento (IPG-672), a SIRT é indicada para [1] pacientes intolerantes à quimioterapia ou com metástases hepáticas refratárias à quimioterapia e; [2] pacientes que podem fazer quimioterapia, mas somente no contexto de pesquisa clínica⁶. (Observe que, com base na política de comissionamento clínico descrita abaixo, os pacientes que podem fazer quimioterapia podem receber SIRT fora do contexto de pesquisa clínica)⁷.

Serviço Nacional de Saúde - NHS (Reino Unido)

Na Inglaterra, a autoridade central de saúde (NHS da Inglaterra) é responsável pela contratação de serviços especializados. O uso da SIRT se enquadra nessa competência. O NHS da Inglaterra publicou uma política de incumbência clínica que informa sobre a SIRT para CCRm refratário à quimioterapia e em adultos intolerantes à quimioterapia. A conclusão foi de que há evidências clínicas suficientes para disponibilizar o tratamento com SIRT para essa população de pacientes, na ausência de doença extra-hepática, com a política em vigor a partir de 1º de abril de 2019⁷.

O documento também especifica os critérios para acessar a tecnologia de saúde, tais como:

- Necessidade de discussão em uma reunião de equipe multidisciplinar hepatobiliar especializada;
- Evidência inequívoca de progressão do tumor e irresssecabilidade;
- Ausência de metástases extra-hepáticas;
- Porcentagem do volume do tumor no fígado $\leq 25\%$;
- Performance-status 0 a 1 da Organização Mundial da Saúde (OMS).

Portanto, o NHS da Inglaterra declara que as microesferas de resina Y-90 são atualmente “contratadas rotineiramente”, ou seja, são totalmente reembolsadas para fins de cuidados de rotina em todas as coortes descritas na política, independentemente de esses pacientes estarem recebendo tratamento como parte de qualquer estudo de pesquisa.

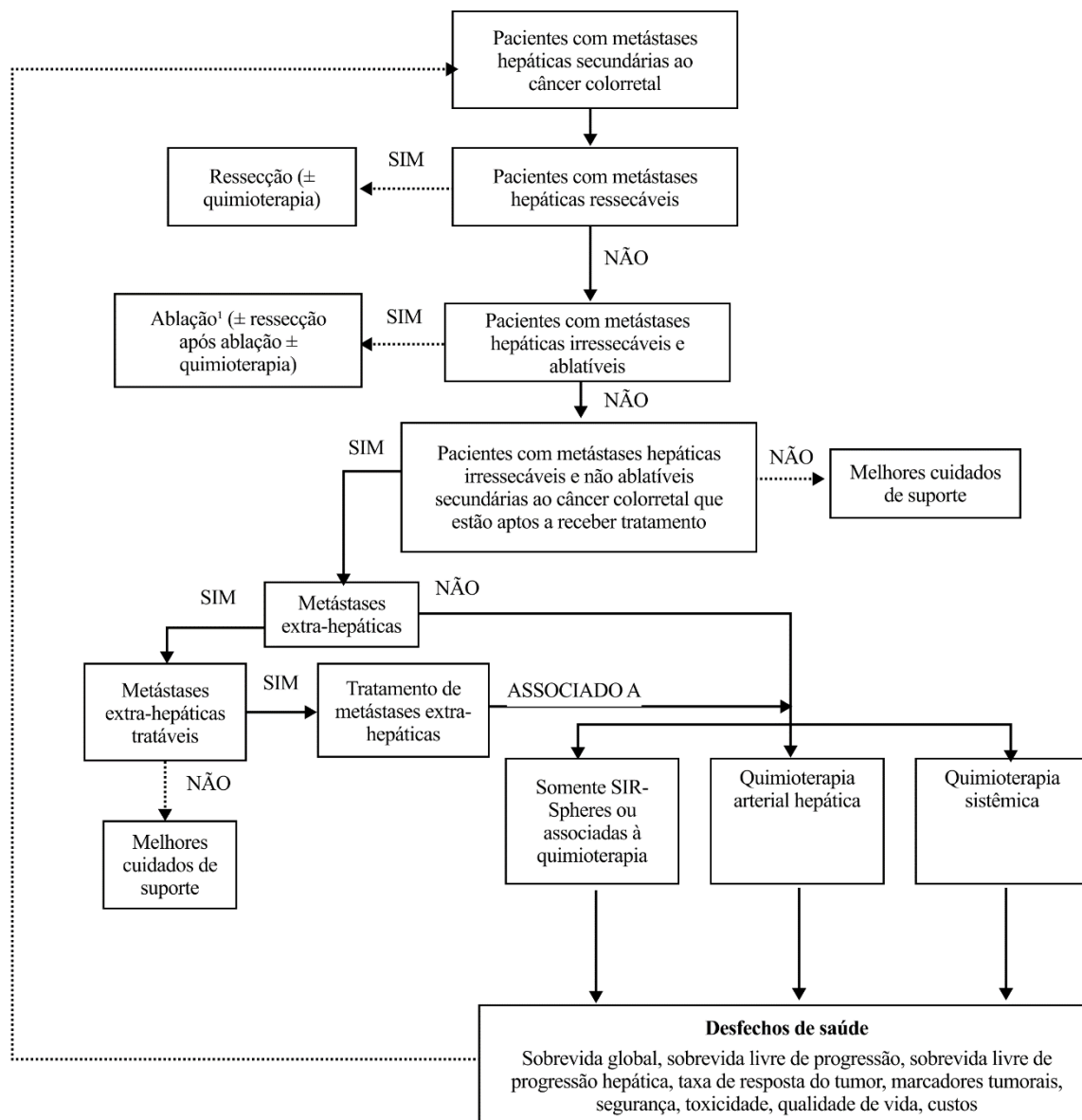
Comitê Consultivo de Serviços Médicos - MSAC (Austrália)

A SIRT foi introduzida no MBS (Medicare Benefits Schedule) da Austrália provisoriamente em novembro de 2005 (ainda válido) após uma recomendação do MSAC (Medical Services Advisory Committee), com base no algoritmo mostrado na Figura 1. A recomendação do MSAC acrescentou as microesferas de resina Y-90 associadas ao fluorouracila (5FU) e à leucovorina como alternativa de tratamento de pacientes com metástases hepáticas secundárias ao câncer colorretal que não são adequadas para ressecção ou ablação⁸.

Atualmente, a SIRT com microesferas de resina Y-90 é reembolsada pelo sistema de saúde australiano sob os seguintes códigos:

- MBS 35404 - Dosimetria, manuseio e injeção de SIR-Spheres® para radioterapia interna seletiva de metástases hepáticas;
- MBS 35406 - Cateterização transfemoral da artéria hepática para administrar SIR-Spheres® para embolizar a microvasculatura de metástases hepáticas;
- MBS 35408 - Cateterização da artéria hepática por meio de uma porta da artéria hepática implantada permanentemente para administrar SIR-Spheres®, a fim de embolizar a microvasculatura de metástases hepáticas.

Figura 1. Algoritmo proposto para o tratamento de metástases hepáticas secundárias ao CCR



Alta Autoridade de Saúde - HAS (França)

A SIRT com microesferas de resina Y-90 é reembolsada no sistema de saúde francês desde 2017 para metástases hepáticas de CCR em pacientes que esgotaram as alternativas terapêuticas (escape terapêutico), com base no parecer da HAS de 2015⁹. Em maio de 2022, a HAS divulgou um relatório de avaliação atualizado recomendando a manutenção do reembolso do SIR-Spheres® e reafirmando seu valor agregado em comparação com os cuidados paliativos exclusivos (CPE) para as indicações de carcinoma hepatocelular e CCRm, dada a base de evidências, seu lugar na estratégia terapêutica e seu impacto na saúde pública. Na indicação específica de metástases hepáticas de CCR, as SIR-Spheres® são reembolsadas na França para pacientes que atendam a todos os critérios abaixo⁹:

- Estado de saúde preservado (ECOG performance-status ≤ 2);
- Ausência de invasão significativa do tumor hepático (<25%);
- Ausência de doença extra-hepática progressiva definida em equipe multidisciplinar;
- Refratário ou intolerante a todas as terapias sistêmicas recomendadas;
- Devem ser documentados os tratamentos quimioterápicos anteriores.

Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde - CADTH (Canadá)

Nenhuma avaliação formal estava disponível até março de 2023 para metástase hepática de CCR. Há duas revisões de tecnologia em saúde sobre a SIRT para metástases hepáticas de melanoma uveal e para carcinoma hepatocelular avançado, recorrente ou inoperável^{10,11}. Atualmente, a SIRT com microesferas de resina Y-90 é empregada rotineiramente no Canadá para CCRm, carcinoma hepatocelular e outras indicações.

Resultados da revisão sistemática de avaliações econômicas

Os métodos para a revisão sistemática da literatura (RSL) estão relatados nos anexos do dossiê clínico. Foram identificados vários artigos econômicos e resumos, porém todos relacionados a dois estudos principais. Foram incluídos os principais artigos publicados em periódicos revisados por pares referentes a esses estudos. Portanto, dois estudos econômicos foram incluídos na revisão^{12,13}. As principais conclusões desses estudos econômicos estão resumidas na Tabela 1.

Tabela 1. Estudos econômicos incluídos na revisão sistemática da literatura.

Autor	Ano	Citação	Tipo	País	Desenho	População	Intervenção	Comparador	Perspectiva	Custos incluídos	Resultados
Pennington et al.¹²	2015	J Med Econ. 2015;18(10):797-804	Artigo	UK	Custo-efetividade	Quimioterapia refratária a metástases hepáticas de CCRm	SIRT	CPE	Pagador (NHS)	Aquisição de tratamento, avaliação pré-tratamento e entrega de SIRT, quimioterapia, custos de gerenciamento de EAs e custo de morte.	RCUI : 28.216 GBP por QALY RCEI: 20.323 GBP por AVG 57% custo-efetivo no limite de disposição a pagar de 30.000 GBP por QALY
Brennan et al.¹¹	2020	J Med Econ. 2020;23(12):1588–97	Artigo	UK	Custo-utilidade	Quimioterapia refratária a metástases hepáticas de CCRm	SIRT	CPE	Pagador (NHS)	Custos de exames únicos e múltiplos para SIRT (hospitalar e ambulatorial), custo de manejo de EAs e quimioterapia.	RCUI: GBP 23.435 por QALY 56% custo-efetivo no limite de disposição a pagar de 30.000 GBP por QALY

CPE, cuidados paliativos exclusivos, GBP, Great Britain pounds (libras esterlinas); RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; CCRm, câncer colorretal metastático; NHS, National Health Services; QALY, *quality adjusted life years*

Pennington *et al.* (2015)¹³ e Brennan *et al.* (2020)¹² descreveram parâmetros de modelo semelhantes, como o CCRm modelado como três estados de saúde definidos (doença pré-progressão, doença pós-progressão e morte), suposições de probabilidade de transição (em qualquer momento, 50% da coorte estava em cada um dos estados de saúde pré- e pós-progressão), perspectiva (pagador - NHS), horizonte (duração do ciclo diário até um horizonte vitalício) e desfechos (custos, anos de vida ganhos [AVG] e QALYs [anos de vida ajustados pela qualidade]).

Com base nas mesmas premissas, pressupostos e estrutura do modelo disponíveis na literatura, e também considerando as avaliações positivas em várias agências de ATS, como NICE, HAS e MSAC, o modelo desenvolvido para a presente submissão teve como objetivo avaliar a custo-utilidade da SIRT em comparação com os cuidados paliativos exclusivos (CPE), regorafenibe (REG) e trifuridina/tipiracila (TAS-102), em pacientes com CCRm irressecável refratários ou intolerantes à quimioterapia, sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Análise de custo-utilidade

Objetivos

O objetivo desta análise foi avaliar a relação custo-utilidade das microesferas de resina Y-90 *versus* CPE, REG e TAS-102 em pacientes com CCRm irressecável refratário ou intolerante à quimioterapia. Foram seguidas as diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil para avaliação econômica de intervenções de saúde no Brasil¹⁴.

Métodos

Parâmetros

População, intervenção, comparadores, desfechos

O modelo econômico foi desenvolvido para os seguintes parâmetros:

População-alvo: Pacientes com CCRm irressecável refratários ou intolerantes à quimioterapia na doença avançada com quimioterapia a base de fluoropirimidina, oxaliplatina ou irinotecano, com ou sem terapias direcionadas.

Intervenção: A SIRT com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres®), também conhecida como radioembolização transarterial (TARE), radioembolização hepática ou simplesmente radioembolização, é um tratamento direcionado no qual a radiação é aplicada diretamente no local do tumor hepático por meio de entrega arterial hepática seletiva. O objetivo da SIRT é fornecer doses tumorílicas de radiação aos tumores hepáticos, poupando o tecido hepático saudável. A presente submissão refere-se especificamente à SIRT com microesferas de resina Y-90 (SIR-Spheres®). A SIRT é fornecida em uma única administração, diferentemente dos agentes orais que exigem o uso contínuo de doses diárias. A análise do caso-base considera o programa Order-Map-Treat (OMT, encomendar-mapear-tratar), que é uma sequência coordenada de eventos que permite que as microesferas de resina Y-90 sejam encomendadas antes do dia do tratamento, seguido pelo mapeamento e tratamento no mesmo dia¹⁵. Isso reduz o tempo entre o encaminhamento do paciente e a administração do tratamento de mais de duas semanas para seis horas, o que já foi demonstrado¹⁵. O programa OMT foi projetado para a administração do tratamento no mesmo dia; no entanto, como uma abordagem conservadora para o cálculo de custos, o modelo assume os custos hospitalares de um dia de internação para o planejamento (mapeamento) e administração do tratamento. O

programa OMT foi relatado em um estudo sobre carcinoma hepatocelular no Reino Unido, o qual demonstrou que a adoção do OMT permite não apenas flexibilidade e agilidade no tratamento, mas também está associada a benefícios econômicos, logísticos e ambientais consideráveis¹⁶. Para uma apresentação detalhada do programa OMT, consulte o dossiê clínico, seção “Programas de tratamento de administração desenvolvidos pela Sirtex”. Os acessos arteriais radiais ou femorais podem ser empregados para a administração do tratamento.

Comparadores: Desde a submissão anterior, novos comparadores ativos foram incorporados ao Rol da ANS. Os tratamentos comparadores baseados nas aprovações atuais da ANS são, portanto, CPE, TAS-102 e REG.

Desfechos: QALYs, AVG, custos totais ao longo do horizonte de tempo, análises competitivas de custo-efetividade (custo-utilidade) incremental. A tabela 1 apresenta uma visão geral da população, da intervenção, do comparador e das principais fontes de dados para a análise de custo-utilidade. Esses estudos clínicos também são relatados em profundidade no dossiê clínico (consulte a seção do Dossiê Clínico “Evidência Clínica de Eficácia, Segurança, Efetividade e Custo-Efetividade das Microesferas de Resina Y-90”).

Tabela 2. Resumo dos parâmetros da análise de custo-efetividade (população, intervenção, comparador e fontes de dados).

População	Intervenção e comparador	Fontes de dados de eficácia e segurança (consulte o Dossiê Clínico, Seção “Eficácia e Segurança”)
Pacientes com CCRm irressecável ou intolerante à quimioterapia	Intervenção: <ul style="list-style-type: none">• Microesferas de resina Y-90• Programa OMT Comparadores: <ul style="list-style-type: none">• CPE• REG• TAS-102	<p>Atualização da RSL de Walter <i>et al.</i> 2020¹ (consulte a seção “Eficácia e segurança - Revisão sistemática e metanálise de rede [MAR]” do dossiê clínico). Isso incluiu uma MAR Bayesiana que comparou indiretamente a SIRT com CPE, REG e TAS-102. A RSL atualizada (até fevereiro de 2023) incluiu 15 estudos (8 ECRs, 7 comparações não randomizadas), dos quais 14 foram incluídos na MAR atualizada. Quatro estudos compararam REG com CPE, três estudos compararam TAS-102 com CPE, três estudos compararam SIRT com CPE e outros quatro estudos compararam TAS com REG. Isso foi usado para informar a RR da SG de SIRT, REG e TAS-102 em relação aos CPE e para determinar os tamanhos de efeito relativo entre os tratamentos no modelo.</p> <p>Mayer <i>et al.</i> 2015¹⁷ (RECOURSE, NCT01607957), ECR que comparou TAS-102 (n = 534) e placebo + CPE (n = 266). Foi utilizado para informar as curvas de sobrevida de SG e SLP no braço CPE, sobre as quais foram aplicadas as estimativas de RR da MAR, para obter as curvas de SG e SLP de cada comparador.</p> <p>Bester <i>et al.</i> 2012¹⁸, um estudo retrospectivo, não randomizado e intervencionista, relatou os resultados de 224 pacientes com CCRm (idade média de 67 anos, faixa etária de 27 a 89 anos, média de</p>

142) que foram submetidos a 242 tratamentos com microesferas de resina Y-90.

Havia outros 29 pacientes com CCRm que não eram aptos à SIRT, que constituíram o braço padrão de cuidado. Esse estudo foi usado como uma fonte alternativa para informar as curvas de sobrevida de SG e SLP do braço CPE, sobre as quais foram aplicadas as estimativas de RR da MAR para obter as curvas de SG e SLP de cada comparador (análise de sensibilidade).

Seidensticker *et al.* 2011¹⁹, uma comparação de pares combinados de radioembolização com microesferas de resina Y-90 mais CPE (n=29) *versus* CPE isolada (n=29), a qual foi empregada para informar o uso de esquemas de quimioterapia e dosagem.

Emmons *et al.* 2022²⁰ (registro RESIN) é uma coorte observacional prospectiva que incluiu 498 participantes dos Estados Unidos com CCRm tratados com SIRT com microesferas de Y-90²¹. Esse estudo foi empregado para informar a incidência de EAs na análise.

CPE, cuidados paliativos exclusivos; RR, razão de risco; CCRm, câncer colorretal metastático; MAR, metanálise de rede; OMT, order-map-treat; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; REG, regorafenibe; SIRT, terapia de radiação interna seletiva; TAS-102: trifluridina/tipiracila, ECT, estudo controlado randomizado.

Perspectivas

A perspectiva da análise foi a do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro, ou seja, a perspectiva de uma operadora de planos de saúde hipotética representativa da média do sistema de saúde suplementar no Brasil. Isso está de acordo com as Diretrizes para Avaliação Econômica desenvolvidas pelo Ministério da Saúde do Brasil¹⁷. Não foram realizadas análises sob a perspectiva da sociedade, o que significa que a perda de produtividade, a morte prematura ou o tempo perdido pelos pacientes ou suas famílias não foram incluídos nas análises.

Horizonte de tempo

O presente modelo usa um horizonte de tempo de 10 anos na análise do caso base, que foi longo o suficiente para capturar diferenças relevantes nos custos e desfechos entre as estratégias de tratamento^{14,22-24}. Em termos práticos, isso corresponde a um horizonte de tempo vitalício.

Medida de eficácia

Os benefícios à saúde no modelo foram medidos como QALYs e AVGs. O principal resultado do modelo foi a relação custo-utilidade incremental (RCUI), calculada como o custo incremental dividido pelos QALYs incrementais das intervenções que estão sendo comparadas. Esse resultado tem a vantagem de facilitar aos tomadores de decisão a

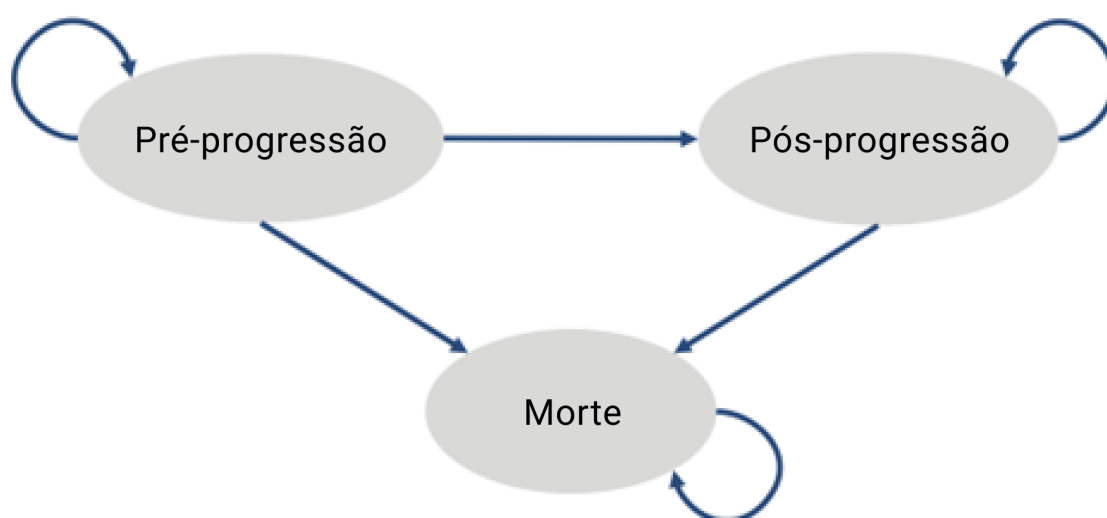
comparação da adequação da adoção de intervenções de saúde em áreas de doenças. A RCUI foi calculada usando uma abordagem de análise de custo-utilidade competitiva para cada intervenção, comparando a diferença de custos entre a combinação de intervenções e a próxima melhor alternativa em termos de preço com a diferença em sua eficácia combinada (utilidade)¹⁴.

Em uma análise competitiva de custo-utilidade, o objetivo é identificar as alternativas que não são dominadas por outras, conhecidas como a fronteira de eficiência. Essas são as alternativas que oferecem a melhor relação custo-benefício e devem ser consideradas para implementação. Uma alternativa é considerada dominada quando há outra alternativa que apresenta custos mais baixos e melhores desfechos de saúde. Uma alternativa fortemente dominada é aquela que é dominada por pelo menos uma outra alternativa em todas as dimensões de custo e eficácia. Em outras palavras, não há motivo para escolher uma alternativa fortemente dominada porque sempre há outra alternativa que é menos cara e mais eficaz. Uma alternativa fracamente dominada é aquela que é dominada por pelo menos uma outra alternativa em uma dimensão (custo ou efetividade), mas não na outra dimensão¹⁴.

Estrutura do modelo

O modelo econômico foi desenvolvido usando o método da sobrevivência particionada com três estados de saúde principais: “doença pré-progressão”, “doença pós-progressão” ou “morte”. A duração do ciclo do modelo é de 28 dias, que foi selecionada para corresponder aos ciclos de tratamento do comparador (Figura 2).

Figura 2. Estados de saúde no modelo de custo-efetividade do câncer colorretal metastático.



Todos os pacientes entram no modelo no estado de “doença pré-progressão” e correm o risco de progressão. As transições para o estado “morte” podem ocorrer a partir dos estados “doença pré-progressiva” ou “doença pós-progressiva”, sendo que “morte” é um estado absorvivo. Modelos de sobrevida particionada são comumente usados na modelagem em oncologia e são adequados para representar condições crônicas progressivas que são descritas com desfechos clínicos que exigem um risco contínuo e dependente do tempo (ou seja, progressão e morte)^{22,25}. Os estados de saúde do modelo podem ser resumidos da seguinte forma:

- Livre de progressão: Nesse estado de saúde, supõe-se que a doença de um paciente esteja em um estado estável ou de resposta, e que não esteja progredindo ativamente. Os pacientes nesse estado incorrem nos custos de tratamento, incluindo custos de aquisição de tratamento, custos de administração e custos associados ao manejo médico da doença, incluindo os custos associados a EAs. Esses pacientes recebem uma ponderação de utilidade mais alta em comparação ao estado “progredido”. Como as microesferas de resina Y-90 são um tratamento único, os pacientes no braço das microesferas de resina Y-90 receberam tratamento no início do modelo, além dos CPE em andamento; no caso dos comparadores CPE, REG e TAS-102, os pacientes recebem tratamento enquanto estão nesse estado e continuaram a recebê-lo até a morte.
- Progredido: Nesse estado de saúde, assume-se que a doença de um paciente retornou ou progrediu. Esses pacientes passam então a receber custos de cuidados terminais. A ponderação da utilidade nesse estado foi menor do que a do estado “livre de progressão”, conforme observado nas medições de qualidade de vida dos principais ECRs²⁶.
- Morte: esse é um estado absorvivo, sem custos e utilidades associados no caso-base, embora um custo de fim de vida possa, opcionalmente, ser considerado.

Os modelos de sobrevida particionada são amplamente relatados na literatura e também foram usados e aprovados por agências de ATS em todo o mundo para a avaliação de tecnologias de saúde em oncologia, como o NICE na Inglaterra, o Consórcio Escocês de Medicamentos (SMC) e o CADTH²⁷⁻³². Além disso, o modelo que foi usado na recente submissão do TAS-102 à ANS foi um modelo de sobrevida particionado semelhante³³.

Probabilidades de transição para o braço CPE

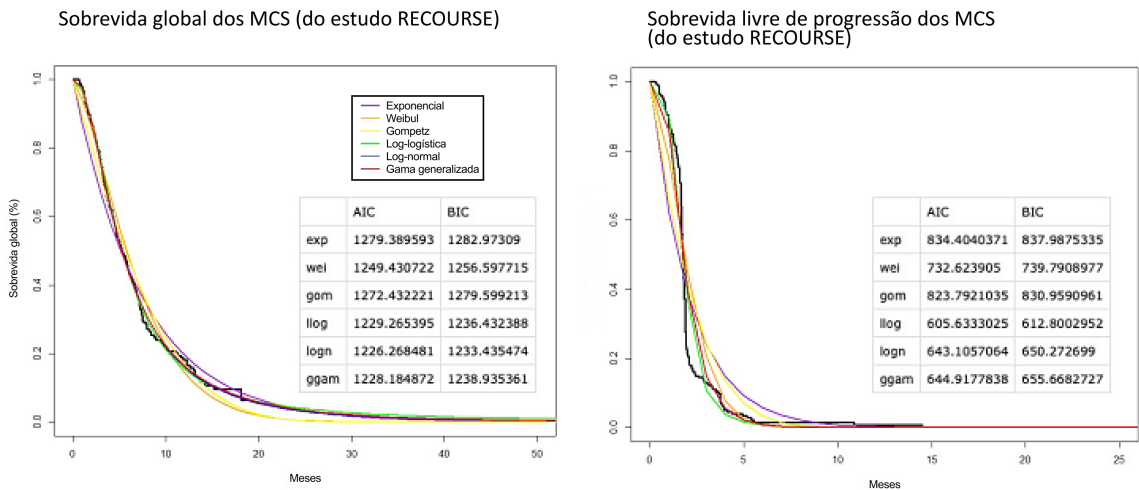
No caso base, as probabilidades de transição para o braço CPE foram extraídas do estudo RECOURSE (sobrevida global [SG] e sobrevida livre de progressão [SLP]). Esse foi um estudo de fase 3, randomizado, multinacional, duplo-cego, com poder adequado e bem delineado, que comparou TAS-102 (n=534) e placebo (n=266) no tratamento de pacientes com CCRm refratários ou intolerantes a pelo menos duas linhas de quimioterapia convencional¹⁷. Esse é o mesmo estudo que forneceu as probabilidades de transição para os CPE na submissão da TAS-102 à ANS ³⁴.

Foi realizada uma análise de cenário usando o risco de linha de base para CPE proveniente do estudo Bester em vez do risco do estudo RECURSE^{17,18}.

Extrapolação de sobrevida dos CPE

Para extrapolar os dados de sobrevida dos CPE para prever a proporção de pacientes sobreviventes em cada momento do horizonte de tempo de 10 anos, foram ajustadas curvas paramétricas aos dados de Kaplan-Meier do estudo RECURSE¹⁷ (para o caso base) e de Bester *et al*³⁵ (para análise de cenário). Foram ajustadas seis curvas para SLP e SG (Figura 3). As distribuições paramétricas modeladas foram avaliadas quanto à qualidade do ajuste usando o Critério de Informação de Akaike (AIC). O AIC é apropriado para testar a qualidade do ajuste nessa análise porque os dados são considerados maduros (ou seja, com tempo de seguimento completo). A curva log-normal teve a pontuação AIC mais baixa e, portanto, foi considerada a curva de melhor ajuste para a modelagem da SG. Através do mesmo critério, a curva log-logística foi selecionada para modelar a SLP.

Figura 3. Distribuições paramétricas ajustadas às curvas Kaplan Maier dos CPE do estudo RECURSE.



MCS, melhores cuidados de suporte (cuidados paliativos exclusivos); exp, distribuição exponencial; wei, distribuição de Weibull; gom, distribuição de Gompertz; llog, distribuição log-logística; logn, distribuição log-normal; ggam, distribuição gama generalizada.

Probabilidades de transição para SIRT, TAS-102 e REG

As curvas de SG e SLP para SIRT e para os comparadores ativos foram obtidas aplicando-se as hazard ratios (HRs) obtidas na metanálise em rede (MAR) às curvas SG e SLP do braço cuidados paliativos exclusivos (Tabela 2; Tabela 3). As probabilidades de transição para SIRT, TAS-102 e REG foram calculadas pela aplicação de HRs da MAR. No caso da SG, a MAR forneceu HRs de todos os três tratamentos; no caso da SLP, a MAR só pôde gerar HRs para a TAS-102 versus CPE e para REG versus CPE. Para SIRT versus CPE, o caso-base do modelo aplicou a mesma HR para SLP de TAS-102 versus CPE. Esse pressuposto de equivalência da HR para SLP de SIRT e TAS-102 em relação aos CPEs foi necessário em razão da inexistência de dados específicos da HR para SLP de SIRT versus CPE.

Tabela 3. Hazard ratios obtidas da MAR (consulte o Dossiê Clínico, seção “Eficácia e Segurança”) comparando os grupos de tratamento para SG em relação aos CPE.

	REG	TAS-102	SIRT
CPE	0,78 (0,57, 1,05)	0,62 (0,46, 0,83)	0,48 (0,27, 0,87)

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102: trifluridina/tipiracila, SIRT, terapia de radiação interna seletiva

Tabela 4. Hazard ratios obtidas da MAR (consulte o Dossiê Clínico, seção “Eficácia e Segurança”) comparando os grupos de tratamento para sobrevida livre de progressão em relação aos CPE.

	REG	TAS-102	SIRT*
CPE	0,46 (0,33, 0,63)	0,44 (0,31, 0,62)	0,44 (0,31, 0,62)

CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102: trifluridina/tipiracila, SIRT, terapia de radiação interna seletiva *A mesma HR de TAS-102 foi assumida para a SIRT devido à falta de dados.

Utilidades

Os valores de utilidade são uma medida de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), sendo que um valor de utilidade de 1 representa a saúde perfeita e de 0 representa a morte. A qualidade de vida foi incorporada ao modelo usando valores de utilidade do estudo clínico CORRECT³⁶, que avaliou os efeitos sobre as utilidades percebidas do uso de REG por meio do questionário *Euro-Qol 5-dimension 3-level* (EQ-5D-3L). De acordo com esse questionário, os pacientes do grupo REG apresentaram um valor basal de utilidade de 0,73, enquanto os pacientes do grupo placebo apresentaram um valor de 0,74. No final do tratamento, ambos os grupos apresentaram um valor de utilidade igual a 0,59, sugerindo uma deterioração semelhante na QVRS dos pacientes, relacionado à progressão da doença.

Com base nesses achados e considerando que a MAR de eficácia indicou efeitos comparáveis para SIRT, REG e TAS-102, um valor de utilidade de 0,74 foi usado no modelo para pacientes que não haviam progredido e 0,59 para pacientes cuja doença havia progredido. Essa abordagem está alinhada com o modelo econômico que foi usado na submissão de TAS-102³⁶ à ANS.

Eventos adversos (EAs)

Os custos dos eventos adversos foram calculados com base na incidência relatada de EAs relevantes de grau 3-4 relacionados ao tratamento, conforme relatado nos estudos CORRECT para o braço REG³⁶, RECOURSE¹⁷ para os braços CPE e TAS-102 e registro RESiN para o braço SIRT²⁰. Os dados de incidência de EA constam da tabela 4.

Tabela 5. Frequências de eventos adversos usadas no modelo.

Evento adverso	CPE	REG	SIRT	TAS-102
Dor/dor abdominal	3,8%	0,2%	0,2%	2,0%
Aumento da alanina aminotransferase	3,8%		1,7%	2,0%
Aumento da albumina			3,7%	
Aumento da fosfatase alcalina	10,7%			8,0%
Estado mental alterado			0,2%	
Anemia	3,0%	2,8%		18,0%
Anorexia		3,2%		
Perda de apetite	4,9%			4,0%
Ascite			0,9%	
Aumento da aspartato aminotransferase	6,1%		3,5%	4,0%
Astenia	3,0%			3,0%
Aumento da bilirrubina	11,8%	2,0%	8,4%	9,0%
Dor torácica cardíaca			0,2%	
Isquemia cardíaca	0,4%			0,2%
Aumento da creatina	0,8%			0,9%
Diarreia	0,4%	7,2%		3,0%
Disfonia		0,2%		
Dispneia		0,2%		
Exantema		5,8%		
Fadiga	5,7%	9,6%		4,0%
Febre	0,4%	0,8%		1,0%
Obstrução da vesícula biliar			0,2%	
Síndrome mão-pé		16,6%		
Dor de cabeça		0,6%		
Encefalopatia hepática			0,2%	
Insuficiência hepática			1,4%	
Infecção hepática			0,2%	
Hipertensão		7,2%		
Hipofosfatemia		3,8%		
Leucopenia				21,0%
Mucosite		3,0%		
Mialgia		0,4%		
Náusea	1,1%	0,4%		2,0%
Neutropenia				38,0%
Febre neutropênica				4,0%
Hemorragia de varizes do esôfago			0,2%	
Neuropatia periférica		0,4%		
Proteinúria		1,4%		
Estomatite				0,4%
Trombocitopenia	0,4%	2,8%	0,2%	5,0%
Vômito	0,4%	0,6%		2,0%

Consumo de recursos de saúde

Consumo de recursos para pacientes que receberam microesferas de resina Y-90

Durante a fase de preparação, presumiu-se que os pacientes seriam submetidos um dos seguintes procedimentos: angiografia (cateterismo seletivo do ramo primário), avaliação clínica, TC, exames laboratoriais, incluindo bilirrubina e albumina, e um exame de tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT).

Durante a fase de tratamento, presumiu-se que os pacientes seriam submetidos a anestesia, TC, recursos para realizar o procedimento SIRT, SPECT e avaliação clínica.

Todos os recursos de saúde foram avaliados de acordo com a tabela CBHPM de 2022 para o Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. O cálculo detalhado dos custos é apresentado na seção “Custos”, abaixo.

Consumo de recursos para pacientes que receberam os cuidados paliativos exclusivos

Presumiu-se que todos os pacientes que receberam CPE incorreriam em exames de monitoramento, acompanhamento clínico, EAs e custos de cuidados terminais. O cálculo detalhado dos custos é apresentado na seção “Custos”, a seguir.

Custos

Custos da SIRT com microesferas de resina Y-90

O custo do tratamento com microesferas de resina Y-90 incluiu os custos do dispositivo, o custo da preparação e o procedimento de tratamento.

Custos do dispositivo

O custo das microesferas de resina Y-90 foi fixado em U\$ 21.500. Uma taxa de câmbio de dólares americanos (USD) para reais do Brasil (BRL) foi usada para converter o custo das microesferas de resina Y-90 para Reais (R\$). Foi usada a taxa de câmbio média de três meses (22 de fevereiro de 2023 a 18 de maio de 2023) de USD 1 = BRL 5,09 no momento da submissão do modelo, resultando em um custo de R\$ 109.577,30 para as microesferas de resina Y-90.

Procedimentos de preparação e tratamento

O caso base reflete o programa OMT, que é a logística atual de pedidos de microesferas de Y-90, transporte, liberação alfandegária, preparação do paciente e administração do tratamento no Brasil. O procedimento de preparação e tratamento com

microesferas de resina Y-90 é atualmente realizado em um único dia de internação hospitalar no Brasil sob esse programa. O consumo de recursos e os custos unitários associados à preparação e ao tratamento são apresentados na tabela 5.

Tabela 6. Custos unitários associados à preparação e ao procedimento com SIRT no programa OMT.

Evento adverso	Custo (R\$)	Fonte ³⁶⁻³⁹
Preparação		
Custo de internação hospitalar por dia durante a fase de preparação (caso base da OMT)	R\$ 0,00	No Programa OMT, não há custos extras de internação hospitalar, pois tanto a preparação quanto a administração do tratamento são realizadas no mesmo dia.
Angiografia (cateterismo seletivo de ramo primário)	R\$ 1.642,05	CBHPM 2022, 40812049, 04c, UCO 17.350, P anest 2, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
Exame clínico	R\$ 249,14	CBHPM 2022, 2b, UCO 0, 10101012
Exame de TC	R\$ 1.688,37	CBHPM 2022, 41001095, 03c, UCO 37.450, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
Exames laboratoriais (inclui albumina e bilirrubina)	R\$ 136,73	CBHPM 2022, 40301222 (10% * 1a + UCO 0,387) e 40312151 (10% * 1a + UVO 5,031)
SPECT (cintilografia)	R\$ 763,50	CBHPM 2022, 40702030, 2C, UCO 17.485, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
Custo total da preparação	R\$ 4.479,79	
Tratamento		
Custo diário de internação hospitalar (caso base OMT)	R\$ 294,14	CBHPM 2022, 10102019, 2b, UCO 0; inclui 1 dia de internação para todos os pacientes. O Programa OMT resulta em preparação e administração de tratamento no mesmo dia.
Anestesia (porte 5 = porte anestésico 7C)	R\$ 2.544,23	CBHPM 2022, porte 5 (=7C)
Exame de TC	R\$ 1.688,37	CBHPM 2022, 41001095, 03c, UCO 37.450, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
Procedimento (SIRT)	R\$ 3.573,02	CBHPM 2022, 40814211, 10A, UCO 0, P anest 5 (=7C), 1 aux, UCO 2022 = R\$ 24,24
Médico auxiliar para o procedimento (primeiro assistente, conforme CBHPM)	R\$ 2.143,81	(60% do custo do cirurgião principal) CBHPM 2022, 40814211, 10A, UCO 0, P anest 5 (=7C), 1 aux, UCO 2022 = R\$ 24,24
SPECT	R\$ 763,50	CBHPM 2022, 40702030, 2C, UCO 17.485, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
Custo total do tratamento, excluindo as microesferas de resina Y-90	R\$ 10.962,07	

TC, tomografia computadorizada; OMT, order-map-treat; SPECT, tomografia computadorizada por emissão de fóton único; SIRT, terapia de radiação interna seletiva;

[§] Na fase de tratamento, foram incluídos os seguintes materiais: kit de anestesia com sedação; kit introdutor (5Fr); cateter diagnóstico Cobra 2 (5Fr); fio-guia 016", 180cm; microcateter (2,7Fr e 2,8Fr); conector Y simples; dispositivo de oclusão.

Número de procedimentos do tratamento

Na análise do caso base, presumiu-se que o número médio de procedimentos de preparo e tratamento por pessoa era um. A validade dessa suposição foi verificada com um oncologista clínico com experiência no tratamento de CCRm no sistema de saúde suplementar (privado) brasileiro.

Custos de TAS-102

O principal componente do custo do tratamento com TAS-102 foi o custo de aquisição do medicamento. Esse custo foi baseado no valor informado na tabela CMED (fevereiro de 2023, preço do fabricante mais 18% de ICMS), correspondendo a R\$ 13,48 por miligrama. A dose utilizada no modelo correspondeu a 35 mg/m², duas vezes ao dia, nos dias 1-5 e 8-12 de ciclos de 28 dias (2 doses por dia, em um total de 10 dias em cada ciclo de 28 dias)³⁷. O cálculo da dose foi feito com base em uma altura média de 163 cm e um peso corporal médio de 70,4 kg, conforme relatado em uma pesquisa nacional de saúde realizada no Brasil³⁸. No caso base, não foram considerados o custo de desperdício da medicação e o custo de administração (administração oral).

Além do custo de aquisição do tratamento, os custos do tratamento com TAS-102 incluíram o custo de monitoramento do tratamento, custos relacionados a eventos adversos e custos de cuidados de fim de vida. Esses custos estão detalhados nas seções específicas abaixo.

Custos de REG

O principal componente do custo do tratamento com REG foi o custo de aquisição da medicação. Esse custo foi baseado no valor informado na tabela CMED (fevereiro de 2023, preço do fabricante mais 18% de ICMS), correspondendo a R\$ 5,41 por miligrama de REG. A dose usada no modelo foi de 160 mg, uma vez por dia, durante três semanas, em ciclos de 28 dias (ou seja, 21 doses por ciclo de 28 dias)³⁹. No caso base, o custo de desperdício da medicação e o custo de administração (administração oral) não foram considerados.

Além do custo de aquisição do tratamento, os custos de tratamento com REG incluíram o custo de monitoramento do tratamento, custos relacionados a eventos adversos e custos de cuidados de fim de vida. Esses custos estão detalhados em seções específicas abaixo.

Custos do cuidados paliativos exclusivos

Os pacientes no braço CPE incorreram nos custos descritos nas seções “custos de monitoramento do tratamento”, “custos de eventos adversos” e “custos de cuidados no fim da vida”. Esses custos estão detalhados em seções específicas abaixo.

Custos de monitoramento do tratamento

Os custos do monitoramento do tratamento incluíram os custos dos exames, das consultas médicas e das consultas com outros profissionais de saúde. Os custos foram calculados de acordo com a tabela da CBHPM com valores de 2022. A frequência dos eventos de monitoramento foi obtida de um estudo específico que relatou os custos do tratamento de CCRm no sistema de saúde suplementar (privado) no Brasil (Tabela 6).

Tabela 7. Custos do monitoramento do tratamento.

Item de cálculo de custos	Custo	Frequência (anual) ³³	Referência do custo
Avaliação clínica	R\$ 249,14	4	CBHPM 2022, 10100008, 2b
Exames laboratoriais	R\$ 136,73	4	CBHPM 2022, 40301222 (10% * 1a + UCO 0,387) e 40312151 (10% * 1a + UCO 5,031)
TC de tórax	R\$ 1.176,10	2	CBHPM 2022, 41001079, 03b, UCO 22.380, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
TC de abdômen e pelve	R\$ 1.688,37	2	CBHPM 2022, 41001095, 03c, UCO 37.450, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
Colonoscopia	R\$ 2.948,65	1	CBHPM 2022, 40201082, 06a, P Anest 2 = 3c, UCO 14.798, 1 UCO 2022 = R\$ 24,24.
Consulta médica	R\$ 249,14	16	CBHPM 2022, 10100008, 2b
Consultas com demais profissionais da equipe multidisciplinar (nutricionista, psicólogo)	R\$ 407,44	16	CBHPM 2022, 20101074, 02b; 20104219, 2a.
Custo total por ciclo de 28 dias	R\$ 1.588,88	-	-

CBHPM, Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; UCO, unidade de custeio operacional; TC, tomografia computadorizada * Frequência de eventos obtida de Vieira *et al.* (2021)³³

Custos dos cuidados no fim da vida

Os custos de cuidados no fim da vida de R\$ 30.129,42 foram obtidos de Rozman *et al.*⁴⁰, um estudo de custeio de cuidados paliativos e terminais na perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. O valor relatado de R\$ 22.570,34 (custo médio por paciente em janeiro de 2018) foi inflacionado para fevereiro de 2023 utilizando o Índice de Preços ao Consumidor do Banco Central do Brasil (IPCA).

Custos de eventos adversos

Os custos de EAs foram calculados a partir da CBHPM 2022, enquanto as frequências de EAs relevantes de grau 3-4 relacionados ao tratamento foram obtidas dos estudos CORRECT (REG, Grothey *et al.*³⁶), RECURSE (TAS-102, Mayer *et al.*¹⁷) e RESiN (SIRT, Emmons *et al.*²⁰). A valoração dos eventos adversos foi realizada de acordo com Vieira *et al.* Neste estudo, os custos foram originalmente informados em reais de maio de 2021. Eles foram inflacionados para custos de fevereiro de 2023 usando o IPCA, aumento cumulativo de 15,3% no período. A tabela 7 apresenta os custos de eventos adversos usados no modelo.

Tabela 8. Custos de eventos adversos usados no modelo.

Evento adverso	Custos*
Dor/dor abdominal	R\$ 7.630,43
Alanina aminotransferase aumentada	R\$ 5.52,21
Aumento da albumina	R\$ 552,21
Fosfatase alcalina aumentada	R\$ 2.741,29
Estado mental alterado	R\$ 5.608,76
Anemia	R\$ 5.259,31
Anorexia	R\$ 10.849,72
Perda de apetite	R\$ 9.468,71
Ascite	R\$ 7.630,43
Aumento da aspartato aminotransferase	R\$ 552,21
Astenia	R\$ 3.776,28
Aumento da bilirrubina	R\$ 4.890,25
Dor torácica cardíaca	R\$ 11.329,30
Isquemia cardíaca	R\$ 11.329,30
Aumento da creatina	R\$ 3.833,40
Diarreia	R\$ 6.705,25
Disfonia	R\$ 5.628,78
Dispneia	R\$ 8.935,14
Exantema	R\$ 5.291,23
Fadiga	R\$ 4.070,23
Febre	R\$ 9.557,37
Obstrução da vesícula biliar	R\$ 7.630,43
Síndrome mão-pé	R\$ 3.058,83
Dor de cabeça	R\$ 4.760,71
Encefalopatia hepática	R\$ 5.608,76
Insuficiência hepática	R\$ 11.873,20
Infecção hepática	R\$ 7.630,43
Hipertensão	R\$ 5.869,06
Hipofosfatemia	R\$ 10.335,95
Leucopenia	R\$ 1.289,08
Mucosite	R\$ 7.444,72
Mialgia	R\$ 4.663,38
Náusea	R\$ 4.459,93
Neutropenia	R\$ 1.289,08
Febre neutropênica	R\$ 11.873,20
Hemorragia de varizes do esôfago	R\$ 11.344,44
Neuropatia periférica	R\$ 5.608,76
Proteinúria	R\$ 4.413,22
Estomatite	R\$ 6.274,41
Trombocitopenia	R\$ 11.344,44
Vômito	R\$ 4.459,93

Os custos foram originalmente informados em reais de maio de 2021 e foram inflacionados para os custos de fevereiro de 2023 usando o Índice de Preços ao Consumidor do Banco Central do Brasil (IPCA, aumento cumulativo de 15,3% no período)³³

Análises de sensibilidade univariadas

Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas (ASUV) para testar os efeitos das incertezas dos parâmetros no modelo. Os parâmetros do modelo foram variados usando intervalos de confiança (IC) de 95% como limites inferior e superior, se disponíveis. Caso não estivessem disponíveis, foram atribuídas distribuições de probabilidade padrão aos parâmetros do modelo para estimar os limites inferior e superior, conforme recomendado na literatura⁴¹. Esses limites inferior e superior foram calculados como o percentil 2,5 e 97,5, respectivamente, assumindo um desvio padrão (DP) de 10% dos valores correspondentes do caso base. No caso de curvas paramétricas, os limites inferior e superior dos parâmetros de ajuste da curva foram calculados com matrizes de variância-covariância em uma distribuição multinormal. Os resultados das ASUVs estão apresentados em um diagrama de tornado.

Para obter detalhes sobre os limites superior e inferior, bem como as distribuições de probabilidade consideradas para cada parâmetro, consulte a aba “Parâmetros” do modelo em Excel.

Além do diagrama de tornado, foram executadas algumas análises de cenário adicionais (Tabela 8).

Tabela 9. Análises de sensibilidade unidirecional.

Cenário	Caso base
Bester <i>et al.</i> curva log-normal de SG¹⁴	Curva log-normal do estudo RECURSE referente à SG
Horizonte de tempo de 5 anos	10 anos
Horizonte de tempo de 20 anos	10 anos
Taxa de desconto de 0% para custos e efeitos	5%
Taxa de desconto de 10% para custos e efeitos	5%

SG, sobrevida global

Análise de sensibilidade probabilística

Foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística (PSA), com 1000 reamostragens de distribuições para os principais parâmetros do modelo e registro do custo incremental e dos desfechos da expectativa de vida ajustada à qualidade de cada iteração. Os desfechos de cada iteração foram então plotados em um gráfico de dispersão de custo-efetividade e usados para gerar uma curva de aceitabilidade de custo-utilidade (CACU).

Pressupostos e limitações

A limitação mais notável da análise foi a falta de dados de SLP para o SIRT, que foi modelada considerando a mesma HR obtida para o TAS-102 *versus* CPE na MAR de SLP. Outras possíveis limitações surgiram da heterogeneidade das fontes de dados; as estimativas de sobrevida foram baseadas nas curvas do grupo cuidados paliativos do estudo RECURSE e as HRs entre cada comparador ativo e os CPE foram obtidas da MAR atualizada de Walter *et al.* A incidência de EAs foi obtida de fontes distintas para cada comparador (estudos RECURSE, CORRECT e RESIN)^{17,20,36}.

Resultados

Caso base

A análise competitiva de custo-utilidade do caso base que compara SIRT com CPE, REG e TAS-102 indicou que o REG foi fortemente dominado por TAS-102 (ou seja, resulta em custo mais alto e menor ganho de saúde). Em seguida, TAS-102 sofreu dominância estendida pela SIRT e pelos CPE. Assim, considerando que os comparadores dominados devem ser excluídos do cenário de decisão na interpretação das análises de custo-efetividade (utilidade) competitivas, os comparadores que deveriam ser considerados para incorporação no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro para pacientes com CCRm com doença hepática irresssecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia, são os CPE e a SIRT com microesferas de resina Y-90.

As projeções realizadas indicaram que o uso da SIRT foi resultará em um aumento substancial na expectativa de vida em relação aos CPE (1,37 anos com SIRT *versus* 0,68 anos com CPE, valores descontados). Da mesma forma, o uso da SIRT foi associado a uma expectativa de vida ajustada pela qualidade de 0,87 QALYs em comparação com 0,44 QALYs dos CPE (valores descontados). Os custos totais descontados foram de R\$ 158.146,15 para a SIRT e de R\$ 35.010,28 para os CPE, que, combinados com o ganho na expectativa de vida ajustada pela qualidade, resultaram em uma RCUI de R\$ 284.792,45 por QALY ganha para a SIRT com microesferas de resina Y-90 *versus* os CPE. A tabela 9 apresenta os cálculos de custo-efetividade e custo-utilidade de acordo com a análise competitiva de custo-efetividade. A tabela 10 apresenta os custos desagregados e a tabela 11 apresenta os desfechos de saúde desagregados na análise de caso base.

Considerando que TAS-102 e REG já foram incluídos no rol de procedimentos da ANS, foram calculadas as RCUIs entre a SIRT e cada um desses agentes, obtendo-se os

seguintes resultados: R\$ 98.922,59 para SIRT *versus* REG e R\$ 177.067,55/QALY para SIRT *versus* TAS-102. Esses números se aproximam dos valores-limite propostos para a incorporação de tecnologias no Brasil (3 vezes o PIB per capita brasileiro de R\$ 46.154,60 em 2022) e se comparam favoravelmente aos recentemente incorporados REG e TAS-102. Para fins de comparação, o RCUI *versus* CPE observado no dossiê de submissão do REG à ANS foi de R\$ 530.378/QALY e no dossiê de submissão da TAS-102 à ANS foi de R\$ 829.112,11/QALY.

Tabela 10. Resumo dos cálculos de custo-utilidade e custo-efetividade de acordo com a análise competitiva de custo-efetividade.

Etapas 1: Todos os comparadores classificados por custos totais								
	Custos totais	Custos incrementais	Total de AVG	AVG incremental	QALY Total	QALY Incremental	RCEI	RCUI
SIRT com microesferas de resina Y-90	R\$ 158.146,15	R\$ 31.062,82	1,37	0,53	0,87	0,31	R\$ 58.810,90	R\$ 98.922,59
REG*	R\$ 127.083,32	R\$ 2.107,54	0,84	-0,21	0,55	-0,13	-R\$ 10.003,97	-R\$ 16.636,73
TAS-102	R\$ 124.975,79	R\$ 89.965,50	1,05	0,38	0,68	0,25	R\$ 238.490,43	R\$ 367.147,90
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			
Etapas 2: Todos os comparadores não fortemente dominados								
SIRT com microesferas de resina Y-90	R\$ 158.146,15	R\$ 33170,36	1,37	0,32	0,87	0,19	R\$ 104.469,85	R\$ 177.067,55
TAS-102**	R\$ 124.975,79	R\$ 89.965,50	1,05	0,38	0,68	0,25	R\$ 238.490,43	R\$ 367.147,90
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			
Etapas 3 - Apenas comparadores não dominados								
SIRT com microesferas de resina Y-90	R\$ 158.146,15	R\$ 123.135,86	1,37	0,69	0,87	0,43	R\$ 177.240,13	R\$ 284.792,45
CPE	R\$ 35.010,28		0,68		0,44			

R\$, real brasileiro; AVG, anos de vida ganhos; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; RCUI, razão de custo-utilidade incremental; QALYs, anos de vida ajustados pela qualidade; CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102: trifluridina/tipiracila; SIRT, terapia de radiação interna seletiva

* Fortemente dominado

** Fracamente dominado

Tabela 11. Custos desagregados na análise do caso base.

Comparador	Tratamento	Monitorament o	EAs	Cuidados terminais	Total
SIRT com microesferas de resina Y-90	R\$ 122.875,35	R\$ 6.437,45	R\$ 831,08	R\$ 28.002,27	R\$ 158.146,15
TAS-102	R\$ 85.102,59	R\$ 6.437,45	R\$ 4.806,78	R\$ 28.628,97	R\$ 124.975,79
REG	R\$ 88.056,08	R\$ 6.107,98	R\$ 3.933,64	R\$ 28.985,62	R\$ 127.083,32
CPE	R\$ 0,00	R\$ 3.332,12	R\$ 2.435,34	R\$ 2.9242,82	R\$ 35.010,28

AEs, eventos adversos; R\$, reais; REG, regorafenibe; TAS-102: trifluridina/tipiracila; SIRT, terapia de radiação interna seletiva

Tabela 12. Anos de vida ajustados à qualidade desagregados na análise do caso base.

	AVG			QALYs		
	Pré- progressão	Pós- progressã o	Total	Pré- progressão	Pós- progressão	Total
SIRT com microesferas de resina Y-90	0,39	0,98	1,37	0,29	0,58	0,87
TAS-102	0,39	0,67	1,05	0,29	0,39	0,68
REG	0,37	0,47	0,84	0,27	0,28	0,55
CPE	0,24	0,44	0,68	0,18	0,26	0,44

AVG, anos de vida ganhos; QALYs, anos de vida ajustados à qualidade; CPE, cuidados paliativos exclusivos; REG, regorafenibe; TAS-102: trifluridina/tipiracila; SIRT, terapia de radiação interna seletiva

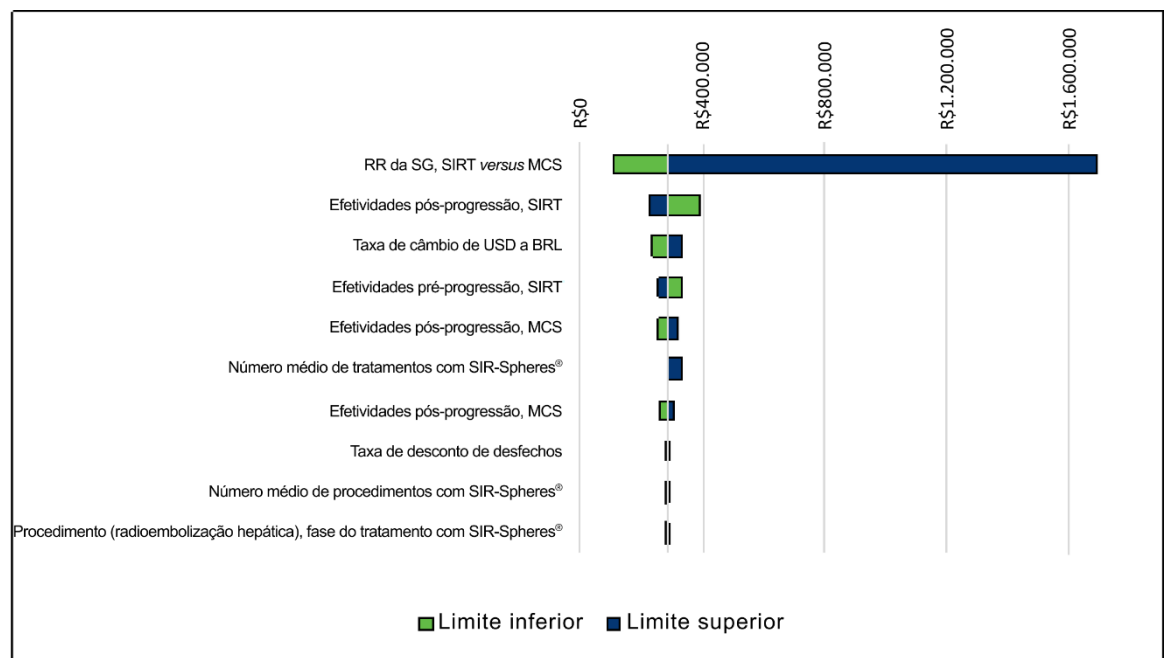
Análises de sensibilidade univariadas

Os resultados das análises de sensibilidade por cenários foram consistentes, com o REG e a TAS-102 sendo dominados em todos os cenários explorados. O RCUI para SIRT *versus* CPE variou de R\$ 134.850,87 a R\$ 315.422,76 (Tabela 12).

As análises de sensibilidade univariadas no diagrama de tornado mostraram que os três parâmetros de modelo mais influentes para a comparação entre SIRT e CPE foram: (1) HR da SG para SIRT *versus* CPE; (2) utilidades pós-progressão para SIRT e (3) taxa de câmbio de USD e BRL (Figura 4). Para a comparação entre SIRT e REG, os três parâmetros de modelo mais influentes foram: (1) HR da SG para SIRT *versus* CPE; (2) HR de SLP para REG *versus* CPE e (3) HR da SG para REG *versus* CPE (Figura 5). Por fim, para a comparação entre SIRT e TAS-102, os três parâmetros de modelo mais influentes foram: (1) HR de SG

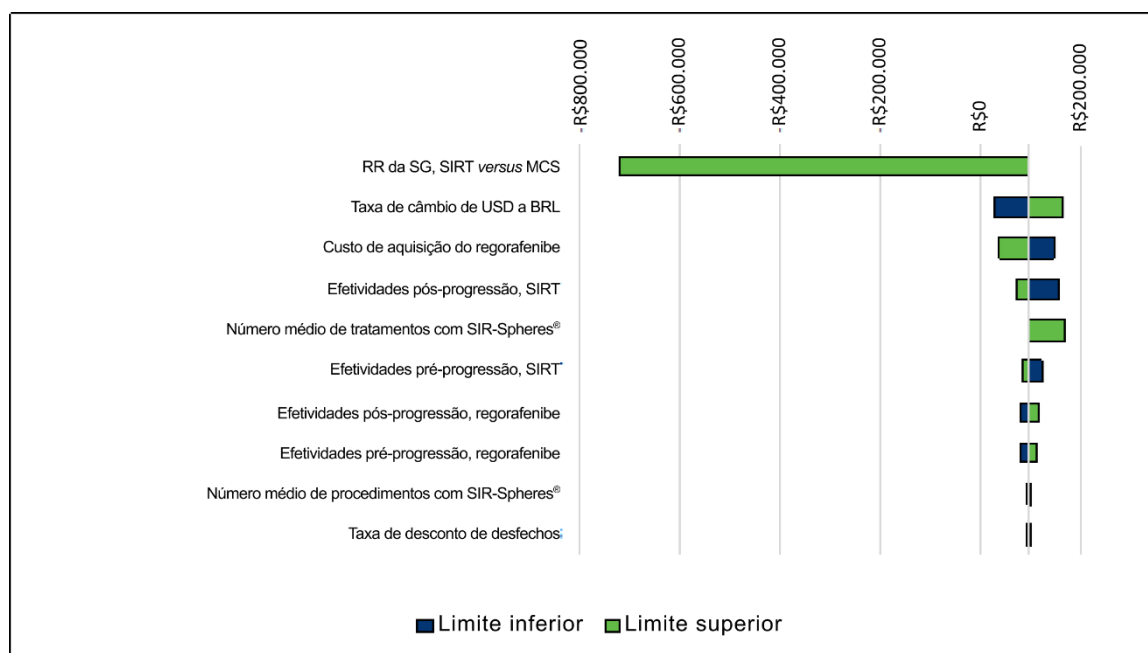
para TAS-102 *versus* CPE; (2) utilidades pós-progressão para SIRT e (3) HR de SLP para TAS-102 *versus* CPE (Figura 6).

Figura 4. Diagrama de tornado para SIRT versus CPE.



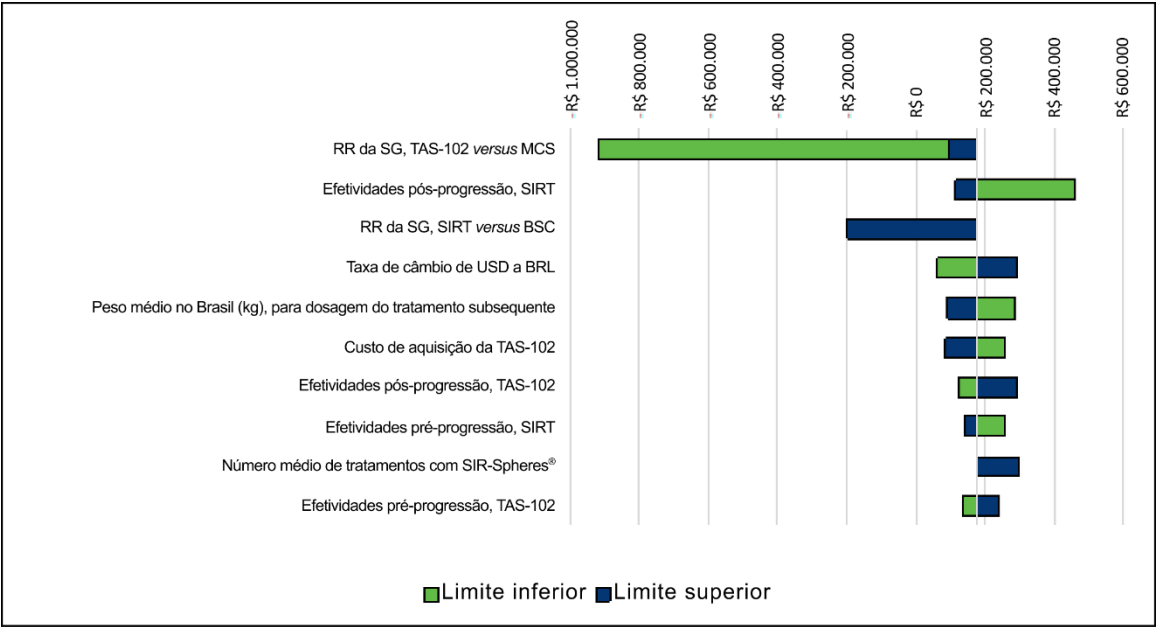
R\$ BRL, Real Brasileiro; CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, Razão de risco; OS, sobrevida global; SIRT, Radioterapia Interna Seletiva; USD, dólares dos Estados Unidos

Figura 5. Diagrama de tornado para SIRT versus REG.



R\$ BRL, Real Brasileiro; CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, Razão de risco; OS, sobrevida global; SIRT, Radioterapia Interna Seletiva; USD, dólares dos Estados Unidos

Figura 6. Diagrama de tornados para SIRT versus TAS-102.



R\$ BRL, Real Brasileiro; CPE, cuidados paliativos exclusivos; HR, Razão de risco; OS, sobrevida global; SIRT, Radioterapia Interna Seletiva; USD, dólares dos Estados Unidos

Tabela 13. Resultados das análises de sensibilidade de cenário.

Cenário	RCUI SIRT versus CPE (R\$ /QALY)	Análise de custo-efetividade competitiva
Bester <i>et al.</i> curva log-normal de SG¹⁴	134.850,87	REG fortemente dominado TAS-102 fracamente dominado
Horizonte de tempo de 5 anos	321.279,53	REG fortemente dominado TAS-102 fracamente dominado
Horizonte de tempo de 20 anos	274.816,53	REG fortemente dominado TAS-102 fracamente dominado
Taxa de desconto de 0% para custos e efeitos	253.750,81	REG fortemente dominado TAS-102 fracamente dominado
Taxa de desconto de 10% para custos e efeitos	315.422,76	REG fortemente dominado TAS-102 fracamente dominado

ICUR, razão de utilidade de custo incremental; SG, sobrevida global; QALY, anos de vida ajustados pela qualidade R\$, real brasileiro; REG, regorafenibe; SIRT, terapia de radiação interna seletiva TAS-102: trifluridina/tipiracila;

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística mostrou que, em 1.000 iterações do modelo, a RCUI média para SIRT *versus* CPE foi de R\$ 231.780,66 por QALY ganho, com base em um custo incremental de R\$ 123.399,53 e um QALY ganho incremental de 0,53 QALYs. A plotagem dos resultados em uma curva de aceitabilidade de custo-efetividade mostrou que a probabilidade de as microesferas de resina Y-90 serem custo-efetivas em relação aos CPE foi de 70% em um limiar de disposição a pagar de R\$ 150.000 por QALY ganho, aumentando para 80% em R\$ 250.000 por QALY ganho e 86% em R\$ 360.000 por QALY ganho (Figura 7; Figura 8).

Figura 7. Gráfico de dispersão das análises de sensibilidade probabilística para SIRT versus CPE.

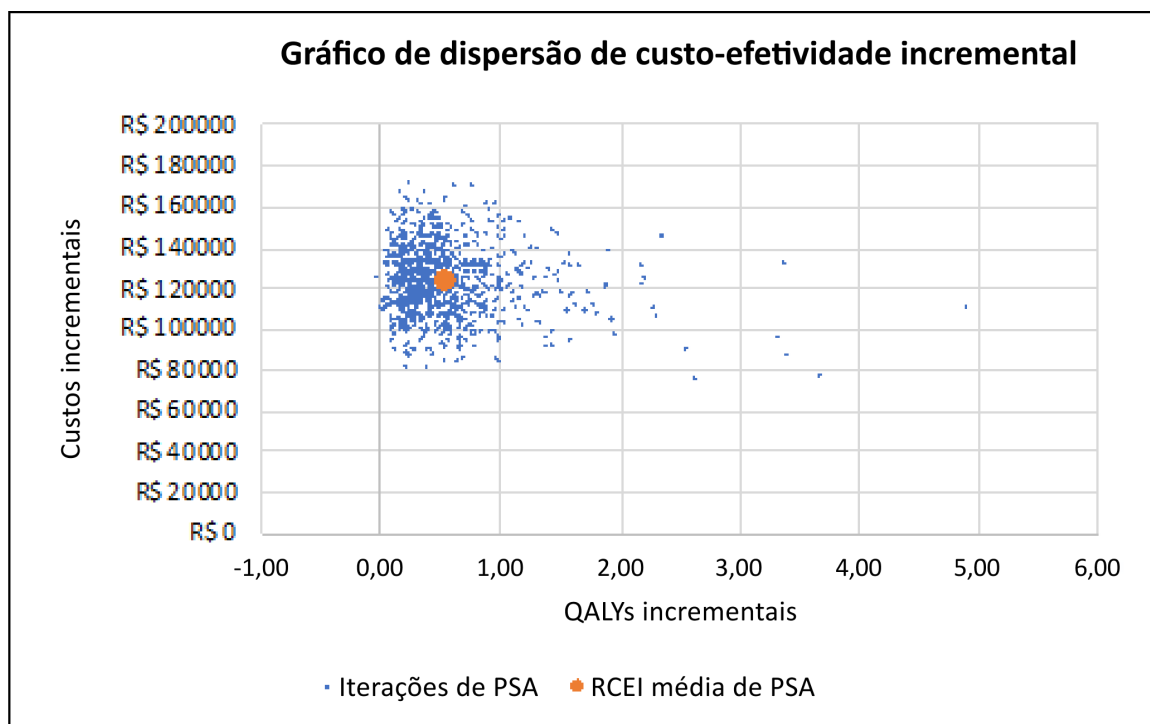
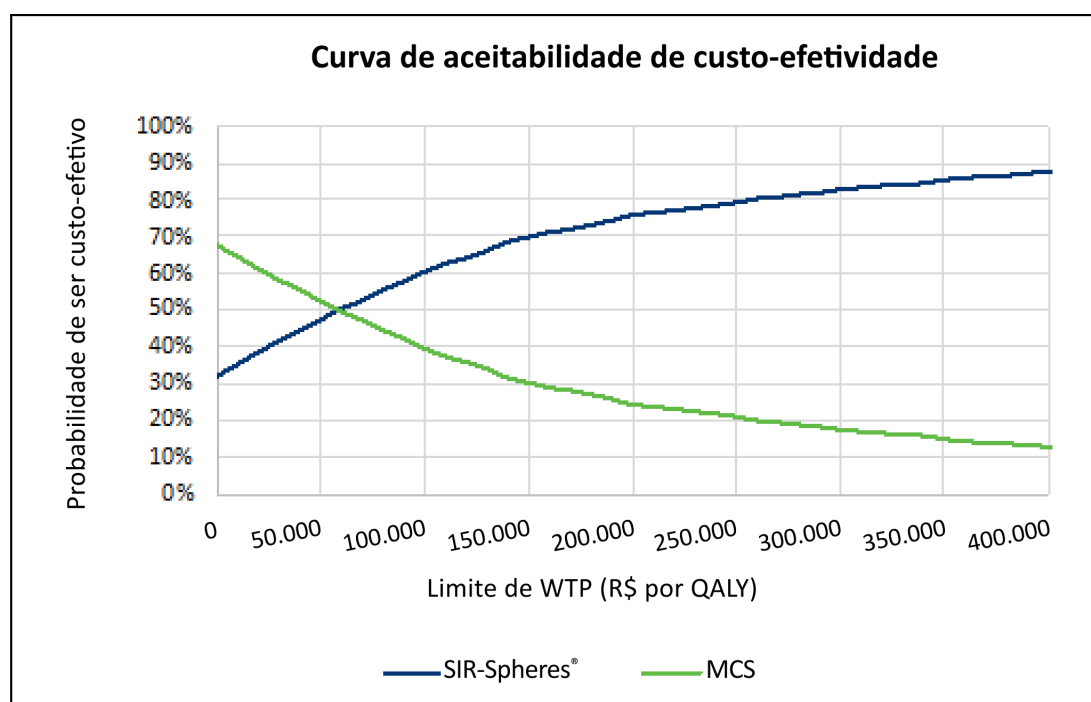


Figura 8. Curva de aceitabilidade de custo-utilidade para SIRT versus MCS (CPE)



MCS, melhores cuidados de suporte (o mesmo que CPE, cuidados paliativos exclusivos)

Discussão

O modelo econômico apresentado na presente submissão foi desenvolvido para avaliar a custo-utilidade das microesferas de resina Y-90 em comparação com três outros tratamentos (CPE, REG e TAS-102) para pacientes com CCRm irresssecável refratários ou intolerantes à quimioterapia. O modelo usou uma abordagem de sobrevida particionada com um horizonte de tempo de 10 anos, que foi considerado suficiente para capturar diferenças relevantes nos custos e desfechos entre as estratégias de tratamento.

Essa análise aborda as críticas das submissões anteriores à ANS, incluindo: a introdução de novos comparadores: TAS-102 e REG; a atualização de uma MAR existente para fornecer dados comparativos indiretos para os comparadores do modelo e uma extensa análise de sensibilidade, mostrando que, embora as taxas de câmbio usadas para a conversão dos custos das microesferas de resina Y-90 em reais tenham um impacto nos resultados do estudo, elas são significativamente menos influentes do que as diferenças nas HRs utilizadas para os desfechos de sobrevida.

Esse modelo possui pontos fortes que merecem ser destacados. Ele foi desenvolvido com base em métodos bem estabelecidos e amplamente aceitos. A abordagem de sobrevida particionada é comumente usada em modelos de oncologia e foi aprovada por várias agências de ATS. Essa é a mesma abordagem de modelagem que foi usada no modelo que baseou a submissão de TAS-102 para a inclusão no Rol da ANS³³. Além disso, o uso de QALYs como medida de eficácia permite a comparabilidade com outras intervenções de saúde e facilita a tomada de decisões por parte dos formuladores de políticas.

Outro ponto forte refere-se ao uso de frequências de EAs obtidas das melhores fontes de informação disponíveis para cada comparador. Isso é relevante, pois a literatura relata uma frequência maior de EAs de grau 3 com a TAS-102 e o REG, em comparação com a SIRT com microesferas de resina Y-90. Em particular, o uso de dados de EAs do mundo real do registro RESiN para o braço SIRT²⁰ proporcionou uma consideração mais realista dos EAs potencialmente graves da SIRT (por exemplo, 1,4% de risco de insuficiência hepática).

O último ponto forte a ser destacado é o fato de que as utilidades foram orientadas pelo estado de saúde e não foram específicas por tratamento na análise do caso-base, o que fornece uma estimativa conservadora de QALY para as microesferas de resina Y-90. No mundo real, certas características da SIRT, como a menor probabilidade de EAs graves e o fato de o tratamento ser administrado no mesmo dia, podem estar relacionadas a ganhos de QVRS específicos do tratamento que não foram capturados no modelo.

Em uma análise competitiva de custo-utilidade considerando SIRT, TAS-102, REG e CPE, REG foi dominado por TAS-102, apresentando custo mais alto e proporcionando menor ganho de saúde. Houve também uma dominância estendida da TAS-102 pelo SIRT e pela CPE. Dessa forma, considerando que os comparadores dominados devem ser excluídos do cenário de decisão na interpretação das análises de custo-efetividade (e de custo-utilidade) competitivas, os comparadores que deveriam ser considerados para incorporação no sistema de saúde suplementar para pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia seriam os CPE e a SIRT com microesferas de resina Y-90.

A RCUI calculada de R\$ 284.792,45 por QALY ganho para SIRT com microesferas de resina Y-90 *versus* CPE é mais favorável do que os valores de RCUI (também *versus* CPE) observados nos dossiês econômicos de REG (R\$ 530.378/QALY) e de TAS-102 (R\$ 829.112,11) que embasaram a inclusão desses agentes no rol de procedimentos da ANS^{34,42}. Portanto, do ponto de vista econômico, a inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com os tratamentos já incluídos no rol de procedimentos REG e TAS-102 da ANS.

A relação custo-utilidade da SIRT com microesferas de resina Y-90 já foi demonstrada para HCC para a perspectiva do Sistema Privado Brasileiro com a aprovação da SIRT com microesferas de resina Y-90 para HCC em 2022⁴³. Também foram demonstrados os benefícios logísticos, econômicos e ambientais do programa OMT em um estudo realizado no Reino Unido para a população de HCC, sendo que o OMT é a prática em uso no Brasil¹⁶. Portanto, além da vantagem de custo-efetividade, o uso da SIRT com microesferas de resina Y-90 em pacientes aptos com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia pode resultar em uma SG pelo menos equivalente ao REG e ao TAS-102, com a vantagem de uma única administração durante um procedimento

realizado em um único dia, graças ao programa OMT, de modo a proporcionar aos pacientes o melhor equilíbrio entre o controle da doença, a QVRS e a segurança. A SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma opção terapêutica ativa comparável à quimioterapia oral, mas sem o ônus dos EAs e a deterioração associada da qualidade de vida.

Conclusão

Considerando os resultados da modelagem econômica e as recomendações positivas de diferentes organizações internacionais de ATS, como NICE, HAS e MSAC, concluímos que a SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma opção econômica e eficiente para o tratamento de pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia. Ela não só oferece uma RCUI favorável em relação aos comparadores atualmente incluídos no Rol da ANS, mas também proporciona comodidade aos pacientes e aos médicos com uma única administração durante um único dia de procedimento e um equilíbrio mais vantajoso entre o controle da doença hepática, a QVRS e a segurança. De modo geral, a SIRT com microesferas de resina Y-90 atende a uma necessidade de saúde não atendida por uma opção de tratamento eficaz e mais segura em comparação com as terapias atualmente disponíveis, sendo, portanto, uma opção terapêutica promissora que merece consideração cuidadosa no tratamento do CCRm, particularmente em pacientes resistentes ou intolerantes à quimioterapia do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro.

Análise de impacto orçamentário (AIO)

Objetivos

O objetivo desta análise foi avaliar o impacto orçamentário das microesferas de resina Y-90 *versus* CPE, REG e TAS-102 em pacientes com CCRm irressecável refratários ou intolerantes à quimioterapia no Brasil, com foco em beneficiários de planos de saúde do sistema suplementar brasileiro.

Métodos

A AIO foi desenvolvida seguindo as diretrizes brasileiras para análise de impacto orçamentário, bem como as Boas Práticas da ISPOR^{44,45}.

Estrutura e parâmetros do modelo

A AIO compara os custos totais do cenário atual, no qual as microesferas de resina Y-90 não são usadas para o tratamento de pacientes com CCRm irressecável refratários

ou intolerantes à quimioterapia, com um novo cenário, no qual a utilização de microesferas de resina Y-90 aumenta de 2,5% no início de 2024 para 15% no final de 2028.

De acordo com a literatura sobre avaliações econômicas em saúde, a combinação da análise de impacto orçamentário e da custo-utilidade em um mesmo modelo é uma prática cada vez mais recomendada⁴⁶. Isso decorre da observação de que, quando a AIO e a custo-efetividade (ou custo-utilidade) são necessárias para a tomada de decisões, os tomadores de decisão podem receber resultados contraditórios dessas análises quando elas são desenvolvidas separadamente⁴⁷⁻⁴⁹. A combinação de ambas análises minimiza os problemas enfrentados nessas situações desafiadoras, já que as informações e os pressupostos feitos para cada um dos modelos são equivalentes, exceto por aqueles que são inerentemente diferentes para cada tipo de análise (por exemplo, considerar participações de mercado na AIO, mas não no modelo de custo-utilidade)^{47,48}.

População-alvo

A estimativa do tamanho da população foi realizada pelo método epidemiológico. O ponto de partida foi uma população inicial de 49.286.291 pessoas, composta exclusivamente por beneficiários de planos de saúde privados no Brasil. A taxa de incidência do Instituto Nacional do Câncer (INCA) de 2023 de 0,0211% ao ano para todos os tipos de CCR foi então aplicada à população de beneficiários⁵⁰. Presumiu-se que uma proporção de pacientes acabaria sofrendo metástases hepáticas (29,02%), dos quais 64,22% (N=1.456)⁵¹⁻⁵⁴ teriam metástases somente no fígado ou predominantemente no fígado. Desses pacientes, somente aqueles com níveis de albumina superiores a 3 g/dL⁵⁵ estariam aptos ao tratamento com microesferas de resina Y-90. Esses pacientes foram ainda mais selecionados e somente aqueles com metástases hepáticas irresssecáveis ou metástases recorrentes após ressecção ou ablação seriam considerados aptos ao tratamento com microesferas de resina Y-90⁵⁶⁻⁶¹. Presumiu-se que os pacientes com CCRm irresssecável ou recorrência após ressecção ou ablação iniciariam a quimioterapia de primeira linha (n=1.199) e, desses, apenas os pacientes refratários ou intolerantes à quimioterapia de segunda e terceira linhas seriam incluídos anualmente na análise de impacto orçamentário (n=298)⁶²⁻⁶⁶. Esses 298 pacientes, portanto, poderiam vir a receber SIRT com microesferas de resina Y-90, REG, TAS-102 ou CPE. A estimativa do tamanho da população na presente submissão é melhor do que na submissão anterior, pois começa

com a projeção real da população do sistema de saúde suplementar e inclui estatísticas atualizadas (2023) de incidência de câncer. O processo de estimativa do tamanho da população-alvo pelo método epidemiológico está apresentado na figura 9.

Figura 9. Derivação do tamanho da população de pacientes aptos a receber tratamento com microesferas de resina Y-90, TAS-102, REG ou CPE (por ano).

População total prevista para ser coberta por planos de assistência médica privados
(projeção a partir do crescimento esperado da população geral brasileira - IBGE)

Taxa de incidência de CCR - INCA 2023

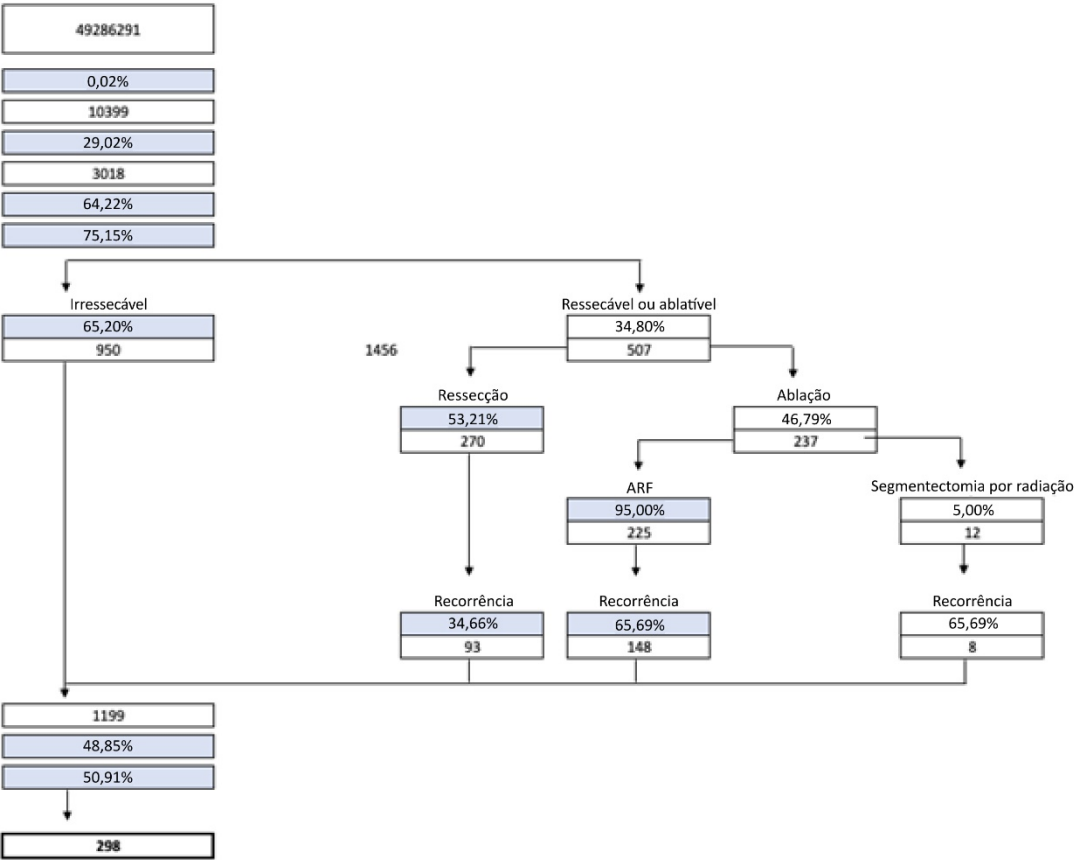
Incidência anual de CCR no Brasil (previsão para 2024)

Proporção com metástases hepáticas

Estimativa de incidência anual de CCRm com metástases hepáticas

Proporção com metástases somente no fígado/com predominância no fígado

Proporção com albumina >3g/dL



Participação de mercado

As participações de mercado foram modeladas com base no pressuposto de que as microesferas de resina Y-90 não são usadas atualmente para o tratamento de pacientes com CCRm irressecável refratários ou intolerantes à quimioterapia no Brasil, em comparação com o novo cenário, no qual a participação das microesferas de resina Y-90 aumentaria de 2,5% em média durante 2024 para uma média de 15% durante 2028 (Tabela 13). Essa taxa de incorporação foi considerada realista por médicos radiologistas intervencionistas consultores.

Tabela 14. Participações de mercado ao longo do tempo - Cenário atual e cenário alternativo.

Cenário atual - % (n)*	2024	2025	2026	2027	2028
SIRT com microesferas de resina Y-90	0%	0%	0%	0%	0%
TAS-102	25,0% (75)	30,0% (89)	35,0% (104)	40,0% (119)	40,0% (119)
Regorafenib	10,0% (30)	15,0% (45)	20,0% (60)	25,0% (75)	25,0% (75)
CPE	65,0% (194)	55,0% (164)	45,0% (134)	35,0% (104)	35,0% (104)

Cenário alternativo - % (n)	2024	2025	2026	2027	2028
SIRT com microesferas de resina Y-90	2,5% (7)	5,0% (15)	10,0% (30)	12,5% (37)	15,0% (45)
TAS-102	30,0% (89)	35,0% (104)	37,5% (112)	37,5% (112)	50,0% (149)
Regorafenib	2,5% (7)	5,0% (15)	7,5% (22)	7,5% (22)	7,5% (22)
CPE	65,0% (194)	55,0% (164)	45,0% (134)	42,5% (127)	27,5% (82)

*Número de pacientes calculado com base em um total de 298 pacientes possivelmente aptos a receber um dos tratamentos comparativos ativos. O somatório pode não ser exato devido ao arredondamento.

Consumo de recursos e custos da assistência médica

O consumo de recursos de saúde e os custos na análise de impacto orçamentário foram os mesmos empregados no modelo de custo-utilidade, conforme detalhado na seção “Consumo de recursos de saúde” da avaliação econômica, acima.

Análise de sensibilidade

Duas análises de sensibilidade baseadas em cenários foram realizadas a partir da análise de impacto orçamentário do caso-base. Esses cenários alternativos exploraram

taxas de incorporação aceleradas nas quais o aumento da participação de mercado das microesferas de resina Y-90 seria de 5% a 30% ou de 10% a 50% em 5 anos.

Pressupostos e limitações

Presumiu-se que a taxa de incidência anual permaneceria constante durante o horizonte de cinco anos, sendo aplicada para modelar o número anual de pacientes que necessitam de tratamento após a quimioterapia de terceira linha, assumindo que exista um “estado de equilíbrio” para os pacientes que progridem no algoritmo de tratamento. O número anual de pacientes com indicação de tratamento com microesferas de resina Y-90, TAS-102, REG ou CPE (n=298) foi considerado estável para cada ano do período de cinco anos, correspondendo a um total de 1.490 pacientes ao longo dos cinco anos. Os custos futuros não foram descontados na AIO, o que está acordo com a orientação de melhores práticas de modelagem de impacto orçamentário da ISPOR⁴⁴.

Resultados

Caso-base

O número estimado cumulativo de pacientes na análise do caso-base resultou em um total de 134 pacientes (já considerando a taxa de incorporação de 2,5% a 15% em 5 anos) que receberiam tratamento com microesferas de resina Y-90 nos próximos cinco anos (2024-2028), resultando em um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 7,2 milhões e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 1,44 milhão em cinco anos (Tabela 14). Essas estimativas de impacto orçamentário são significativamente menores do que os resultados do impacto orçamentário que embasaram a incorporação de REG e de TAS-102 na ANS, sendo de R\$ 54,12 milhões acumulados em 5 anos (média de R\$ 10,8 milhões) para o REG, e de R\$ 213,76 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário anual médio de R\$ 42,75 milhões) para a TAS-102^{34,42}.

Análise de sensibilidade univariada (por cenários)

A análise de sensibilidade para uma curva de incorporação acelerada da SIRT de 5% a 30% em 5 anos resultaria em um impacto orçamentário anual incremental de R\$ 930.602,67 a R\$ 6,9 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário acumulado de R\$ 19,9 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 3,9 milhões. A análise de sensibilidade para uma curva de incorporação

acelerada da SIRT de 10% a 50% em 5 anos resultaria em um impacto orçamentário anual incremental de R\$ 1,86 milhão a R\$ 10,67 milhões nos anos 1 e 5, respectivamente, com um impacto orçamentário cumulativo de R\$ 31,03 milhões em 5 anos e um impacto orçamentário anual médio de R\$ 6,2 milhões.

Essas estimativas alternativas de impacto orçamentário considerando as taxas de incorporação mais agressivas ainda são significativamente menores do que os resultados do impacto orçamentário relatados nos dossiês econômicos que apoiaram a incorporação do REG e da TAS-102 pela ANS em 2022. Além disso, são significativamente menores do que as estimativas de impacto orçamentário recalculadas pelos revisores da ANS que avaliaram criticamente as análises de impacto orçamentário do REG e da TAS-102 em 2022 (Tabela 15).

Tabela 15. Resultados da análise de impacto orçamentário do caso base - 2,5% a 15% em 5 anos.

Custos totais*	2024	2025	2026	2027	2028
<i>Cenário atual</i>	R\$ 17.617.522	R\$ 21.773.591	R\$ 24.108.524	R\$ 26.593.834	R\$ 26.715.997
SIRT	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
TAS-102	R\$ 8.132.576	R\$ 10.548.812	R\$ 11.859.094	R\$ 13.440.561	R\$ 13.458.674
Regorafenibe	R\$ 3.412.572	R\$ 5.393.518	R\$ 7.324.543	R\$ 9.252.118	R\$ 9.476.030
CPE	R\$ 6.072.373	R\$ 5.831.261	R\$ 4.924.887	R\$ 3.901.155	R\$ 3.781.293
<i>Cenário novo</i>	R\$ 17.783.227	R\$ 22.186.751	R\$ 25.803.245	R\$ 27.112.116	R\$ 31.132.325
SIRT	R\$ 1.098.619	R\$ 2.247.268	R\$ 4.514.529	R\$ 5.743.128	R\$ 6.947.301
TAS-102	R\$ 9.759.092	R\$ 12.333.271	R\$ 13.645.218	R\$ 13.947.983	R\$ 18.167.621
Regorafenibe	R\$ 853.143	R\$ 1.774.951	R\$ 2.718.611	R\$ 2.819.192	R\$ 2.856.796
CPE	R\$ 6.072.373	R\$ 5.831.261	R\$ 4.924.887	R\$ 4.601.813	R\$ 3.160.608
Impacto orçamentário					
<i>Anual</i>	R\$ 165.705	R\$ 413.160	R\$ 1.694.722	R\$ 518.282	R\$ 4.416.328
<i>Acumulado</i>	R\$ 165.705	R\$ 578.865	R\$ 2.273.587	R\$ 2.791.869	R\$ 7.208.197

CPE, cuidados paliativos exclusivos; R\$, real brasileiro; REG, regorafenibe; SIRT, terapia de radiação interna seletiva; TAS-102: trifluridina/tipiracila.

*Os valores foram arredondados

Tabela 16. Resultados do impacto orçamentário da análise de sensibilidade - cenários de incorporação acelerada (5% a 30% e 10% a 50% em 5 anos).

Custos totais*	2024	2025	2026	2027	2028
Cenário atual	R\$ 17.617.522	R\$ 21.773.591	R\$ 24.108.524	R\$ 26.593.834	R\$ 26.715.997
Cenário alternativo 5% a 30% de utilização da SIRT em 5 anos	R\$ 18.548.124	R\$ 23.618.659	R\$ 28.559.832	R\$ 32.348.361	R\$ 33.701.050
Cenário alternativo 10% a 50% de utilização da SIRT em 5 anos	R\$ 19.478.727	R\$ 25.463.726	R\$ 30.391.804	R\$ 35.116.875	R\$ 37.388.616
Impacto orçamentário 5% a 30% de utilização da SIRT em 5 anos					
Anual	R\$ 930.603	R\$ 1.845.067	R\$ 4.451.308	R\$ 5.754.526	R\$ 6.985.053
Acumulado	R\$ 930.603	R\$ 2.775.670	R\$ 7.226.978	R\$ 12.981.505	R\$ 19.966.557
Impacto orçamentário 10% a 50% de adoção da SIRT em 5 anos					
Anual	R\$ 1.861.205	R\$ 3.690.135	R\$ 6.283.280	R\$ 8.523.041	R\$ 10.672.619
Acumulado	R\$ 1.861.205	R\$ 5.551.340	R\$ 11.834.620	R\$ 20.357.661	R\$ 31.030.280

CPE, cuidados paliativos exclusivos; R\$, real brasileiro; REG, regorafenibe; SIRT, terapia de radiação interna seletiva; TAS-102: trifluridina/tipiracila

Discussão

O impacto orçamentário da incorporação da SIRT com microesferas de resina Y-90 indicou um aumento de custos de R\$ 165.705,33 para R\$ 4,4 milhões no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, com R\$ 7,2 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 1,44 milhão) para uma curva de incorporação de 2,5% a 15% em 5 anos. Na análise de sensibilidade para curvas de incorporação aceleradas (5% a 30% e 10 a 50% em 5 anos), o impacto orçamentário da incorporação do SIRT com microesferas de resina Y-90 resultaria em aumentos de custo de R\$ 930.602,67 a R\$ 6,9 milhões no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, para a taxa de incorporação de 5% a 30% e de R\$ 1,86 milhão a R\$ 10,67 milhões no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, para a taxa de incorporação de 10% a 50%. O impacto orçamentário acumulado em cinco anos para esses cenários alternativos seria de R\$ 19,9 milhões e R\$ 31,03 milhões, respectivamente. Todos esses valores são significativamente menores do que os resultados do impacto orçamentário que apoiaram as incorporações do REG e da TAS-102, conforme será apresentado a seguir.

Para efeito de comparação, o impacto orçamentário do REG *versus* CPE na análise que embasou sua inclusão no rol da ANS em outubro de 2022 em um recálculo feito por um revisor da ANS^{34,42} indicou um aumento de custos de R\$ 6,9 a R\$ 14,4 milhões no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, sendo de R\$ 54,1 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 10,8 milhões). Em relação ao recálculo do impacto orçamentário do TAS-102, feito por um revisor da ANS, a incorporação do TAS-102 (*versus* cenário de CPE) resultou em custos incrementais anuais de R\$ 13,97 a R\$ 71,9 milhões no primeiro e quinto anos de análise, respectivamente, sendo R\$ 213,76 milhões acumulados em 5 anos (impacto orçamentário médio anual de R\$ 42,75 milhões). Conforme demonstrado, as estimativas de impacto orçamentário do REG correspondem a mais do que o dobro da SIRT no caso base e na curva de incorporação de 5% a 30%, enquanto as estimativas de impacto orçamentário da TAS-102 correspondem a cerca de sete vezes o da SIRT na curva de incorporação mais agressiva de 10% a 50%.

Conclusão

Em conclusão, a avaliação econômica apresentada neste dossiê demonstra que a SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação de recursos mais eficiente em comparação com REG e TAS-102, que já estão incluídos no rol de procedimentos da ANS. A RCUI calculada da SIRT versus CPE é mais favorável do que os valores de RCUI observados para REG e TAS-102 em relação a esse mesmo comparador. Além disso, a SIRT fornece uma SG pelo menos equivalente aos comparadores, com a vantagem de uma administração única com o programa OMT, permitindo tratamento em um único dia e sem o ônus dos EAs associados às quimioterapias orais. Além disso, o impacto orçamentário da SIRT é significativamente menor do que o de REG e de TAS-102, tornando-a uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde. Os resultados da presente avaliação econômica sugerem que a inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 no rol de procedimentos da ANS como alternativa de tratamento para pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia e com doença hepática irresssecável proporcionaria alternativa de tratamento com boa relação custo-utilidade e menor impacto orçamentário, melhorando assim o acesso dos pacientes a essa importante alternativa terapêutica.

Considerações finais

Conforme descrito no dossiê clínico, existe um prognóstico desfavorável e uma necessidade de tratamento não atendida para pacientes com CCRm irresssecável refratários ou intolerantes à quimioterapia. A SIRT com microesferas de resina Y-90 oferece um tratamento baseado em evidências, tolerável, seguro e eficaz direcionado ao fígado para os pacientes com doença hepática irresssecável, refratários ou intolerantes à quimioterapia, que é pelo menos equivalente ao REG e ao TAS-102, com as vantagens da administração única, menos EAs e maior QVRS.

Do ponto de vista econômico, a inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 representa uma alocação mais eficiente de recursos em comparação com os agentes orais REG e TAS-102, e o impacto orçamentário da SIRT com microesferas de resina Y-90 é significativamente menor do que o de REG e TAS-102, o que a torna uma opção mais atraente para os prestadores de serviços de saúde. A utilização do programa OMT

também oferece maior conveniência e economia de recursos aos pacientes, o que representa um avanço importante no tratamento de pacientes com CCRm.

A inclusão da SIRT com microesferas de resina Y-90 no rol de procedimentos da ANS para o tratamento de pacientes com CCRm refratários ou intolerantes à quimioterapia não apenas atenderia a uma importante necessidade ainda não atendida desses pacientes, mas também proporcionaria uma alternativa de tratamento econômica com um impacto mais favorável ao orçamento da saúde.

Referências

- 1 Walter, T. et al. Systematic review and network meta-analyses of third-line treatments for metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 146, 2575-2587, doi:10.1007/s00432-020-03315-6 (2020).
- 2 Moriwaki, T. et al. Propensity Score Analysis of Regorafenib Versus Trifluridine/Tipiracil in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapy (REGOTAS): A Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum Multicenter Observational Study. *Oncologist* 23, 7-15, doi:10.1634/theoncologist.2017-0275 (2018).
- 3 Vitale, P. et al. Retrospective Study of Regorafenib Versus TAS-102 Efficacy and Safety in Chemorefractory Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Patients: A Multi-institution Real Life Clinical Data. *Clin Colorectal Cancer* 20, 227-235, doi:10.1016/j.clcc.2021.06.002 (2021).
- 4 Seidensticker, R. et al. Matched-pair comparison of radioembolization plus best supportive care versus best supportive care alone for chemotherapy refractory liver-dominant colorectal metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol* 35, 1066-1073, doi:10.1007/s00270-011-0234-7 (2012).
- 5 MOC. Manual de Oncologia Clínica do Brasil [Internet]. Available from: <https://mocbrasil.com/>. 2021.
- 6 National Institute for Health and Care Excellence. Interventional procedures guidance [IPG672]. Selective internal radiation therapy for unresectable colorectal metastases in the liver. (2020). <<https://www.nice.org.uk/guidance/ipg672/resources/selective-internal-radiation-therapy-for-unresectable-colorectal-metastases-in-the-liver-pdf-1899874281614533>>.
- 7 National Health Service England. Clinical Commissioning Policy paper: Selective Internal Radiation Therapy (SIRT) for chemotherapy refractory/intolerant metastatic colorectal cancer (adults), 2018.
- 8 Medical Services Advisory Committee. 1082 - SIR-Spheres ® for the treatment of non-resectable liver tumours. (2005).
- 9 Haute Autorité de Santé. L'intérêt thérapeutique de SIR-SPHERES dans les métastases hépatiques du cancer colorectal en échappement thérapeutique [The therapeutic benefit of SIR-SPHERES in hepatic metastases of colorectal cancer in therapy relapse]. (2015).
- 10 CADTH. Yttrium 90 Microspheres for Advanced, Recurrent, or Inoperable Hepatocellular Carcinoma: A Review of Clinical and Cost Effectiveness (Last Updated: Mar 1, 2021). (2021).
- 11 Ho, C., & McCormack, S. (2018). Radioembolization with yttrium-90 Microspheres for the Management of Uveal Melanoma Liver Metastases: A Review of Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- 12 Brennan, V. K., Colaone, F., Shergill, S. & Pollock, R. F. A cost-utility analysis of SIR-Spheres Y-90 resin microspheres versus best supportive care in the treatment of

unresectable metastatic colorectal cancer refractory to chemotherapy in the UK. *J. Med. Econ.* 23, 1588–1597 (2020).

13 Pennington, B. et al. Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy using yttrium-90 resin microspheres in treating patients with inoperable colorectal liver metastases in the UK. *J. Med. Econ.* 18, 797–804 (2015).

14 Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. (2014).

15 Sirtex. Order-Map-Treat Program, <https://www.sirtex.com/media/169579/apm-us-004-12-20_order-map-treat-brochure-us_finalpdf-1.pdf> (2020).

16 Pollock, R. F. et al. Advances in Delivery of Selective Internal Radiation Therapy (SIRT): Economic and Logistical Effects of Same-Stay Work-Up and Procedure in the Treatment of Unresectable Liver Tumors in England. *Adv Ther* 40, 294–309, doi:10.1007/s12325-022-02323-x (2023).

17 Mayer, R. J. et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372, 1909–1919, doi:10.1056/NEJMoa1414325 (2015).

18 Bester, L. et al. Radioembolization versus Standard Care of Hepatic Metastases: Comparative Retrospective Cohort Study of Survival Outcomes and Adverse Events in Salvage Patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 23, 96–105 (2012).

19 Seidensticker, R. et al. Matched-Pair Comparison of Radioembolization Plus Best Supportive Care Versus Best Supportive Care Alone for Chemotherapy Refractory Liver-Dominant Colorectal Metastases. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 35, 1066–1073 (2011).

20 Emmons, E. C. et al. Survival and Toxicities after 90Y Transarterial Radioembolization of Metastatic Colorectal Cancer in the RESIN Registry. *Radiology* 305, 228–236, doi:10.1148/radiol.220387 (2022).

21 Frantz, S. et al. Multicenter Evaluation of Survival and Toxicities of Hepatocellular Carcinoma following Radioembolization: Analysis of the RESiN Registry. *J Vasc Interv Radiol* 32, 845–852, doi:10.1016/j.jvir.2021.03.535 (2021).

22 Briggs, A. H., Claxton, K. & Sculpher, M. J. Decision modelling for health economic evaluation. (Oxford University Press, 2006).

23 Caro, J. J., Briggs, A. H., Siebert, U. & Kuntz, K. M. Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1. *Value Heal.* 15, 796–803 (2012).

24 National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the Methods of Technology Appraisal. (2013).

25 Stahl, J. E. Modelling Methods for Pharmacoeconomics and Health Technology Assessment. *Pharmacoeconomics* 26, 131–148 (2008).

26 National Institute for Health and Care Excellence. Selective internal radiation therapies for treating hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA688]. (2021).

27 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Lenvima for Hepatocellular Carcinoma. (2019).

28 Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Stivarga for Unresectable Hepatocellular Carcinoma (HCC). (2018).

- 29 National Institute for Health and Care Excellence. Lenvatinib for untreated advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA551]. (2018).
- 30 National Institute for Health and Care Excellence. Regorafenib for previously treated hepatocellular carcinoma [ID1519] (rapid review TA514). (2018).
- 31 National Institute for Health and Care Excellence. Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma. Technology appraisal guidance [TA474]. (2017).
- 32 Scottish Medicines Consortium. 2nd Re-submission: sorafenib 200mg film-coated tablets (Nexavar®) - SMC No. (482/08). (2015).
- 33 Vieira FMAC, Victorino APOS, Araújo KB, Oesterreicher B, Lima PVP, Mardegan LC, Albuquerque S, de Vasconcellos JSF. Trifluridine/tipiracil hydrochloride in the treatment of polytreated metastatic colorectal carcinoma: a cost-effectiveness analysis in the private payer perspective in Brazil. *J Bras Econ Saúde* 2021;13(3):242-52. DOI: 10.21115/JBES.v13.n3.p242-52.
- 34 ANS. National Agency of Supplementary Health. Critical Analysis Report. Proposal for Updating the List of Health Procedures and Events. Trifluridine/tipiracil hydrochloride for the treatment of adult patients with metastatic colorectal cancer. São Paulo. (2022).
- 35 Bester, L. et al. Radioembolization versus standard care of hepatic metastases: comparative retrospective cohort study of survival outcomes and adverse events in salvage patients. *J Vasc Interv Radiol* 23, 96-105, doi:10.1016/j.jvir.2011.09.028 (2012).
- 36 Grothey, A. et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381, 303-312, doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X (2013).
- 37 Bula LONSURF® trifluridina + cloridrato de tipiracila, fabricante Servier. <<https://www.novamedicamentos.com.br/media/catalog/product//l/o/lonsurf.pdf>> (2019).
- 38 Rimes-Dias, K. A. & Canella, D. S. Medication use and obesity in Brazil: results from the National Health Survey. *Sci Rep* 10, 18856, doi:10.1038/s41598-020-76058-6 (2020).
- 39 Bula Stivarga® regorabebine, fabricante Bayer. <<https://www.novamedicamentos.com.br/media/catalog/product//s/t/stivarga.pdf>> (2019).
- 40 Rozman, L. M., Campolina, A. G., Lopez, R. M., Chiba, T. & De Soarez, P. C. Palliative cancer care: costs in a Brazilian quaternary hospital. *BMJ Support Palliat Care* 12, e211-e218, doi:10.1136/bmjspcare-2019-001809 (2022).
- 41 Hoyle, M. et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of cetuximab (mono- or combination chemotherapy), bevacizumab (combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-lin. *Health Technol. Assess.* 17, 1–237 (2013).
- 42 ANS. National Agency of Supplementary Health. Critical Analysis Report. Proposal for Updating the List of Health Procedures and Events. Regorafenib for advanced or metastatic colorectal cancer: In patients who have previously been treated with, or are not considered candidates for, available therapies. São Paulo. 2022.

- 43 Agirrezabal, I. et al. Cost-effectiveness of selective internal radiation therapy with Y-90 resin microspheres for intermediate- and advanced-stage hepatocellular carcinoma in Brazil. *J Med Econ*, 1-20, doi:10.1080/13696998.2023.2210475 (2023).
- 44 Mauskopf, J. A. et al. Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices—Budget Impact Analysis. *Value Heal*. 10, 336–347 (2007).
- 45 Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. (2014).
- 46 Yi, Y., Davies, N., Tavella, F. & Okhuoya, P. PRM36 - COST-EFFECTIVENESS AND BUDGET IMPACT THRESHOLDS IN HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT. *Value Heal*. 21, S361 (2018).
- 47 Bilinski, A. et al. When cost-effective interventions are unaffordable: Integrating cost-effectiveness and budget impact in priority setting for global health programs. *PLoS Med*. 14, e1002397–e1002397 (2017).
- 48 Ghabri, S. & Mauskopf, J. The use of budget impact analysis in the economic evaluation of new medicines in Australia, England, France and the United States: relationship to cost-effectiveness analysis and methodological challenges. *Eur. J. Heal. Econ*. 19, 173–175 (2017).
- 49 Toronto Health Economics and Technology Assessment. Cost-effectiveness analysis and budget impact assessment: combining the two for the aid of decision-makers.
- 50 INCA. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro (2022).
- 51 Engstrand, J., Nilsson, H., Strömberg, C., Jonas, E. & Freedman, J. Colorectal cancer liver metastases - a population-based study on incidence, management and survival. *BMC Cancer* 18, 78 (2018).
- 52 Gibbs, P. et al. Effect of Primary Tumor Side on Survival Outcomes in Untreated Patients With Metastatic Colorectal Cancer When Selective Internal Radiation Therapy Is Added to Chemotherapy: Combined Analysis of Two Randomized Controlled Studies. *Clin. Colorectal Cancer* 17, e617–e629 (2018).
- 53 Hackl, C. et al. Treatment of colorectal liver metastases in Germany: a ten-year population-based analysis of 5772 cases of primary colorectal adenocarcinoma. *BMC Cancer* 14, 810 (2014).
- 54 Manfredi, S. et al. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann. Surg.* 244, 254–259 (2006).
- 55 González-Trejo, S. et al. Baseline serum albumin and other common clinical markers are prognostic factors in colorectal carcinoma: A retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 96, (2017).
- 56 Abdalla, E. K. et al. Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases. *Ann. Surg.* 239, (2004).
- 57 Agcaoglu, O. et al. Complementary Use of Resection and Radiofrequency Ablation for the Treatment of Colorectal Liver Metastases: An Analysis of 395 Patients. *World J. Surg.* 37, 1333–1339 (2013).

- 58 Kim, K. H. et al. Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases. *J Korean Surg Soc* 81, 25–34 (2011).
- 59 Kumar, R. et al. Colorectal Cancer Survival: An Analysis of Patients With Metastatic Disease Synchronous and Metachronous With the Primary Tumor. *Clin. Colorectal Cancer* 13, 87–93 (2014).
- 60 McKay, A., Fradette, K. & Lipschitz, J. Long-Term Outcomes Following Hepatic Resection and Radiofrequency Ablation of Colorectal Liver Metastases. *HPB Surg.* 2009, 346863 (2009).
- 61 Wang, L.-J. et al. Radiofrequency ablation versus resection for technically resectable colorectal liver metastasis: a propensity score analysis. *World J. Surg. Oncol.* 16, 207 (2018).
- 62 Abrams, T. A. et al. Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI J. Natl. Cancer Inst.* 106, (2014).
- 63 Aranda, E. et al. Treatment patterns for metastatic colorectal cancer in Spain. *Clin. Transl. Oncol.* 22, 1455–1462 (2020).
- 64 Carlomagno, C. et al. Multiple treatment lines and prognosis in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Metastasis Rev.* 38, 307–313 (2019).
- 65 Parikh, R. C., Du, X. L., Morgan, R. O. & Lairson, D. R. Patterns of Treatment Sequences in Chemotherapy and Targeted Biologics for Metastatic Colorectal Cancer: Findings from a Large Community-Based Cohort of Elderly Patients. *Drugs - Real World Outcomes* 3, 69–82 (2016).
- 66 Zafar, S. Y. et al. Longitudinal Patterns of Chemotherapy Use in Metastatic Colorectal Cancer. *J. Oncol. Pract.* 5, 228–233 (2009).

