

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

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo

2019

Dr Renan Orsati Clara

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

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

São Paulo
2019

SUMÁRIO

Lista de Figuras	4
Lista de Tabelas	5
Glossário	6
1. Avaliação econômica	9
1.1. Agências	9
1.2. Análise econômica completa – métodos	10
1.2.1. Pergunta	10
1.2.2. População-alvo	11
1.2.3. Desenho de estudo	11
1.2.4. Estrutura do modelo	13
1.2.5. Mensuração de parâmetros - Eficácia	14
1.2.6. Mensuração de parâmetros – Custo	21
1.2.7. Robustez do modelo.....	26
1.2.8. Limitações	28
1.2.9. Resultados	29
1.3. Análise de impacto orçamentário	33
1.3.1. Perspectiva da análise	33
1.3.2. Horizonte temporal da análise	33
1.3.3. Cenários.....	33
1.3.4. Comparadores	34
1.3.5. Participação de mercado.....	34
1.3.6. População de interesse e dinâmicas da doença.....	34
1.3.7. Análise de sensibilidade	37
1.3.8. Resultados	38
2. CONCLUSÕES	40
3. Referências	41

Lista de Figuras

Figura 1. Representação gráfica de modelo PSM.....	14
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida livre de progressão (CORRECT - Grothey <i>et al.</i> , (11)).	15
Figura 3. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida livre de progressão e extrapolada.	17
Figura 4. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida global (CORRECT - Grothey <i>et al.</i> , (11)). ...	17
Figura 5. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida global e extrapolada (Grothey <i>et al.</i> , (11)). .	19
Figura 6. Grupos de custos de estados de tratamento.....	21
Figura 7. Custos totais por estado de saúde e comparador.	30
Figura 8. Análise de sensibilidade – custo-efetividade: Gráfico de tornado.	32
Figura 9. Plano de custo-efetividade incremental.....	33
Figura 10. SLP em primeira linha de FOLFIRI e FOLFOX (Adaptado de Tournigan <i>et al.</i> (25)).	36
Figura 11. SLP em primeira e segunda linha de FOLFIRI/FOLFOX e FOLFOX/FOLFIRI (Adaptado de Tournigan <i>et al.</i> (25)).....	36
Figura 12. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.	39

Lista de Tabelas

Tabela 1. Distribuições ajustadas para sobrevida livre de progressão.	16
Tabela 2. Distribuições ajustadas para sobrevida global.	18
Tabela 3. Probabilidade mensal de ocorrência de eventos adversos.	20
Tabela 4. Custos totais por grupo de tratamento.	23
Tabela 5. Descontinuação do medicamento no estudo.	24
Tabela 6. Procedimentos - <i>microcosting</i>	25
Tabela 7. Análise de sensibilidade determinística – parâmetros.	27
Tabela 8. PSA - Parâmetros e distribuições.	28
Tabela 9. Resultados - anos de vida e custos por comparador.	29
Tabela 10. RCEIs em vários pontos da curva de sobrevida.	31
Tabela 11. RCEI em diferentes doses de regorafenibe.	31
Tabela 12. Participação de mercado – cenário 1.	34
Tabela 13. Participação de mercado – cenário 2.	34
Tabela 14. Casos novos de câncer colorretal.	35
Tabela 15. Número de pacientes iniciando segunda linha.	37
Tabela 16. População elegível.	37
Tabela 17. Valores mínimos e máximos – Impacto orçamentário.	38
Tabela 18. Impacto orçamentário anual.	38
Tabela 19. Custo total <i>com</i> incorporação de STIVARGA® (regorafenibe).	38
Tabela 20. Custo total <i>sem</i> incorporação de STIVARGA® (regorafenibe).	39

Glossário

AIC	Critério de diagnóstico de Akaike
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AUC	Área sob a curva
BSC	<i>Best supportive care</i> - Melhores cuidados de suporte
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CCR	Câncer colorretal
CHC	Carcinoma hepatocelular
CMED	Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos
EA	Evento adverso
ECOG	<i>Status performance</i> funcional do <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EGFr	Receptor do fator de crescimento epitelial
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFIRI	Quimioterapia a base de 5-fluorouracil + leucovorin e irinotecano
FOLFOX	Quimioterapia a base de 5-fluorouracil + leucovorin e oxaliplatina
GIST	Tumores estromais gastrintestinais
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Intervalo de confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
ITT	População de intenção de tratamento
LV	leucovorin
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	<i>Health Service Executive/ National Center for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PS	<i>Performace status</i>

PSA	Análise de sensibilidade probabilística
PSM	<i>Partitioned survival model</i> – Modelo particionado de sobrevida
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RR	Razão de risco
SG	Sobrevida global
SINDHOSPE	Tabela do Sindicato dos Hospitais
SLP	Sobrevida livre de progressão
TUSS	Terminologia Unificada da Saúde Suplementar

1. Avaliação econômica

A fim de avaliar o valor econômico do STIVARGA® (regorafenibe) no tratamento do CCR metastático em terceira linha em pacientes no sistema de saúde suplementar, apresentam-se avaliações realizadas por entidades de avaliação de tecnologia em saúde (ATS) em outros países. Por fim, foram ainda desenvolvidas uma análise econômica de custo efetividade e uma de impacto orçamentário, na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

1.1. Agências

- **National Institute for Health and Care Excellence (NICE):** O NICE iniciou a avaliação do STIVARGA® (regorafenibe) para CCR metastático após tratamento prévio, porém não fez uma recomendação, pois as evidências não foram submetidas pelo demandante. Ao avaliar as características dos recrutados para o estudo clínico que seria submetido como evidência, o demandante considerou que o número de pacientes que tiveram como terapia o tratamento considerado padrão do Reino Unido foi pequeno e insuficiente para ser a base da avaliação de submissão. Assim, o NICE encerrou o processo sem emissão de uma recomendação. (1).
- **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH):** O CADTH avaliou o STIVARGA® (regorafenibe) para CCR metastático, em pacientes com estado ECOG ≤ 1 , previamente tratados com quimioterapia baseada em fluoropirimidinas, oxaliplatina, irinotecano, terapia anti-VEGF e, em caso de tipo KRAS selvagem, uma terapia anti-EGFR. O ganho de SG e SLP foi considerado moderado e a toxicidade, embora moderada, foi considerada significativa. O custo adicional do STIVARGA® (regorafenibe) comparado aos melhores cuidados de suporte foi calculado em 15.660 dólares canadenses, e o ganho em saúde foi calculado em 0,083 anos de vida ganhos. O comitê concluiu que STIVARGA® (regorafenibe) não foi custo-efetivo se comparado ao tratamento padrão. Os parâmetros que mais influenciaram os resultados foram a duração do tratamento, a intensidade da dose e o custo da droga, assim como o ganho de sobrevida e o tempo horizonte. A CADTH não recomendou STIVARGA® (regorafenibe) no tratamento de CCR metastático (2).
- **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) – Australian Government Department of Health:** Embora STIVARGA® (regorafenibe) mostre superioridade em termos de efetividade se comparado ao tratamento padrão, o ganho de 0,2 meses

de SLP e de 1,4 meses de SG demonstrado no estudo CORRECT foi considerado modesto. O comitê considerou que o tratamento foi associado a EAs significativos. A PBAC não recomendou STIVARGA® (regorafenibe) no tratamento de CCR metastático após falha de terapia prévia.

- **Health Service Executive/ National Center for Pharmacoeconomics (NCPE):** Na Irlanda, o STIVARGA® (regorafenibe) foi avaliado em 2014 para pacientes com CCR metastático previamente tratado. O NCPE considerou que os dados do estudo CORRECT mostram um incremento de sobrevida modesto e que o perfil de segurança apresentou toxicidade significativa. Uma análise de custo-efetividade foi descrita, a partir do estudo clínico CORRECT. Nesta, foi desenvolvido um modelo Markov com três estados de saúde, e um tempo horizonte de cinco anos. Como resultado, o STIVARGA® (regorafenibe) teve um custo total de EUR 20.204 e 0,496 anos de vida ganhos ajustados à qualidade de vida. O RCEI foi de EUR 126.246/QALY ganhos, comparado ao tratamento padrão e o tratamento não foi considerado custo-efetivo para o sistema de saúde Irlandês. O impacto orçamentário foi estimado em quatro milhões de euros em cinco anos para o sistema de saúde. O uso do STIVARGA® (regorafenibe) nessa indicação não foi recomendado pelo NCPE.

1.2. ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA – MÉTODOS

Dadas as limitações na transferabilidade de resultados de estudos econômicos entre jurisdições (3) e perante a ausência de estudos econômicos completos publicados para o sistema suplementar no Brasil, perspectiva relevante para esta submissão, foi desenvolvida uma nova análise econômica.

1.2.1. Pergunta

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos do STIVARGA® (regorafenibe) para o sistema de saúde suplementar brasileiro, no tratamento do CCR metastático, quando comparado às alternativas atualmente utilizadas nessa indicação. A seguinte pergunta de pesquisa orientou esta análise:

Pergunta de pesquisa: Da perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro, o STIVARGA® (regorafenibe) é eficaz e seguro no tratamento do CCR metastático em terceira linha?

Nesta análise econômica, os objetivos específicos são:

- Determinar os comparadores relevantes para o STIVARGA® (regorafenibe) sob a perspectiva considerada;
- Determinar o tipo de análise econômica completa mais adequada;
- Calcular a diferença de custos ou custo-efetividade incremental do STIVARGA® (regorafenibe) em relação ao(s) comparador (es).

1.2.2. População-alvo

A indicação considerada nesta análise é para pacientes com câncer colorretal (CCR) metastático que tenham sido previamente tratados com, ou não são considerados candidatos para, as terapias disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR. Desta forma, considera-se como população elegível, pacientes com CCR metastático em terceira linha de tratamento.

1.2.3. Desenho de estudo

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (4).

1.2.3.1. Perspectiva da análise

O modelo considera a perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

1.2.3.2. Comparadores

Uma vez que o STIVARGA® (regorafenibe) é indicado para o tratamento em terceira linha do CCR metastático, outros possíveis comparadores existentes nessa indicação e perspectiva considerada foram levantados.

Opções a serem consideradas em CCR metastático previamente tratado com EGFR são, de acordo com publicação da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) de 2016, STIVARGA® (regorafenibe) ou trifluridina + tipiracilo. Opções como monoterapia com cetuximabe ou com panitumumabe ou ainda combinação de cetuximabe e irinotecano são indicados pela ESMO 2016 para pacientes não tratados previamente com EGFR (5).

O NCCN também indica para terceira linha STIVARGA® (regorafenibe) ou trifluridina + tipiracilo. Para alguns subgrupos, como pacientes com mutações KRAS ou dMMR/MSI-H, e dependendo das opções de tratamento utilizadas em linhas prévias, são indicadas ainda

alternativas como combinação de irinotecano + cetuximabe ou panitumumabe ou ainda FOLFOX, Capeox ou pembrolizumabe (6).

Assim, como esta análise contempla STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento de CCR metastático previamente tratado com opções que incluem EGFR, e sendo a submissão para todos esses pacientes, sem restrição de subgrupo (por exemplo, mutações), os possíveis comparadores são trifluridina + tipiracilo e ainda ausência de comparador, apenas com melhores cuidados de suporte (BSC – *best supportive care*). Como a trifluridina + tipiracilo não tem indicação para mCCR no Brasil e ainda está em fase inicial de aprovação regulatória, pode-se considerar que este não seja relevante neste contexto clínico. Assim, apenas o comparador BSC foi incluído.

1.2.3.3. Taxa de desconto

A taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a Diretriz Brasileira De Desenvolvimento De Análises Econômicas Completas (4).

1.2.3.4. Horizonte temporal

De forma a simular adequadamente o curso natural do CCR metastático, e o provável impacto do STIVARGA® (regorafenibe) sobre o mesmo, foi avaliado o tempo horizonte a se considerar na análise (4).

No estudo CORRECT, 14 meses após randomização para tratamento com STIVARGA® (regorafenibe), em torno de 25% dos pacientes continuavam vivos (7). No estudo de mundo real REBECCA, menos de 20% dos pacientes se encontravam vivos em 21 meses após início do tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) (8). A taxa de sobrevivência em cinco anos é de 65% em CCR, porém, para pacientes com estágios mais avançados ela é significativamente mais baixa ($p < 0,01$). Em pacientes com estágio IV, foi mostrada uma taxa de sobrevivência em cinco anos de 8,1% (9).

Com base na extrapolação dos resultados de SG do estudo CORRECT a partir da função normal, após 10 anos, 0,001075 pacientes continuavam vivos no grupo de tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) e 0,000519 continuavam vivos no grupo de tratamento com placebo. Assim, um tempo horizonte de 10 anos foi considerado adequado para esta análise econômica.

De forma a avaliar o impacto deste parâmetro no modelo, foi realizada uma análise de cenários variando o horizonte de tempo.

A análise simulou ainda cenários para pontos ao longo da curva de sobrevivência. Assim sendo, incluiu resultados para tempos horizonte de um ano, três anos e cinco anos.

A análise utiliza ciclos de tratamento de 28 dias. Desta forma, é realizada a simulação por mês, considerando 13 meses por ano.

Dado a duração curta dos ciclos (apenas um mês), não foi feita correção de meio-ciclo (10).

1.2.3.5. Tipo de análise econômica

Com base nos resultados da revisão sistemática de eficácia e segurança e da revisão de literatura de efetividade, foi selecionado o tipo de análise econômica completa que permitiu a comparação dos ganhos em saúde e do aumento de custo do STIVARGA® (regorafenibe) em relação ao seu comparador BSC. Os resultados de utilidade do estudo CORRECT mostraram-se similares entre os grupos regorafenibe + BSC e placebo + BSC, uma vez que o questionário utilizado no estudo pode não ter sido capaz de distinguir entre efeitos do tratamento com regorafenibe ou os sintomas do próprio CCR. Desta forma, foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade, em que os resultados são representados sob a forma de custo incremental por ano de vida ganho (AVG). (11)

1.2.4. Estrutura do modelo

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel®.

O tipo de modelagem considera coortes, pois não é necessária a simulação da interação entre covariáveis ou o impacto de fatores de risco individuais sob os desfechos (por exemplo, em diabetes), que aumentaria a complexidade do modelo ao ponto de ser necessária microssimulação. Além disso, na indicação simulada, a interação entre os indivíduos não é relevante para o curso da doença (como por exemplo, em doenças infecciosas). Por esse motivo, um modelo estático foi preferido em relação ao dinâmico (12).

Assim, o curso da doença foi simulado utilizando um modelo particionado de sobrevida (PSM - *partitioned survival model*). Esse tipo de modelo é comum em oncologia e difere dos modelos de *Markov*, pois a progressão é simulada de acordo com a diferença das áreas sob as curvas de SG e de SLP (63,64). O modelo tipo PSM é um tipo de modelo intuitivo, geralmente adequado para desfechos obtidos a partir de um estudo. Ele permite a replicação dos resultados dos estudos tanto a partir de dados sumarizados como de dados individuais de paciente. Por outro lado, esse tipo de modelo assume que os desfechos sejam independentes (15).

O modelo de PSM considera três estados de saúde:

- Sem progressão, em tratamento de terceira linha;
- Progressão após o tratamento;
- Morte.

Esses estados de saúde são modelados ao longo do tempo a partir das curvas de SG e de SLP obtidas a partir dos estudos das alternativas estudadas. A Figura 1 representa visualmente esse tipo de modelo (13,14).

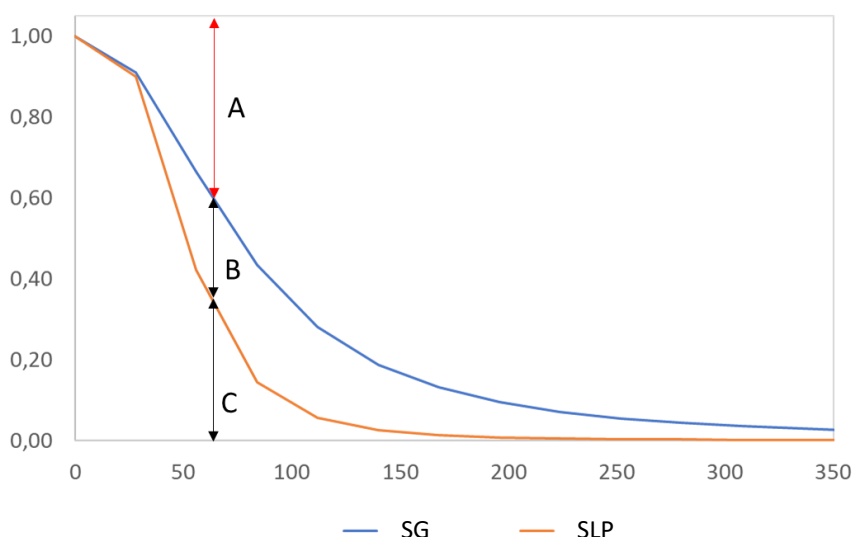


Figura 1. Representação gráfica de modelo PSM.

A: Proporção dos pacientes que já morreram; B: Proporção dos pacientes que progrediram, mas ainda estão vivos; C: Proporção dos pacientes que ainda não progrediram.

Assume-se que os pacientes que ainda não tenham progredido estejam todos em tratamento, seja com regorafenibe ou BSC. A proporção dos pacientes em cada ponto no tempo que estejam vivos e já progrediram é calculada a partir da subtração dos pacientes ainda vivos (SG) e dos pacientes que ainda não progrediram (SLP). Assim, assume-se que a curva de OS represente tanto a mortalidade dos pacientes ainda não progredidos e dos pacientes progredidos.

1.2.5. Mensuração de parâmetros - Eficácia

Os dados de eficácia, efetividade, uso de recursos e custos foram obtidos a partir da revisão sistemática de literatura descrita. A metanálise disponível para STIVARGA® (regorafenibe) *versus* placebo juntou os dados do estudo CORRECT e CONCUR, sendo que no último, a amostra do estudo incluiu apenas uma população asiática. Uma vez que a análise se destina ao contexto no Brasil, o estudo CONCUR e a metanálise foram excluídos como fonte de dados de eficácia para o modelo (7,11,16). Assim, as curvas de sobrevivência para SLP e SG para o STIVARGA® (regorafenibe) e o comparador reportadas no estudo clínico CORRECT foram selecionadas como fonte de dados para esta análise (11). Assume-

se que o comparador placebo do estudo CORRECT represente os resultados de eficácia do tratamento de melhores cuidados de suporte (BSC).

No final do seguimento do estudo CORRECT alguns pacientes ainda não haviam progredido e/ou morrido. Por essa razão, foi necessária a extrapolação das curvas (17). Dados individuais de pacientes estavam disponíveis e foram utilizados para construir as curvas de SLP e SG com o *software* SAS (SAS Institute Inc. Cary, NC), com o método PROC LIFEREG. Para SLP e SG foram ajustadas distribuições para cada curva de sobrevida, incluindo *Weibull*, log-logística, log-normal e exponencial. Os ajustes foram realizados considerando apenas a curva de cada grupo de tratamento individualmente e considerado ambos os grupos. Com base no critério de diagnóstico de Akaike (AIC), foram selecionadas as curvas mais adequadas e utilizadas na análise.

A distribuição log-logística foi selecionada para SLP e a distribuição log-normal foi selecionada para SG e utilizadas na análise. As seguintes seções apresentam as curvas de Kaplan Meier, resultados de diagnóstico de cada distribuição e curvas finais ajustadas.

1.2.5.1. Sobrevida livre de progressão

A Figura 2 apresenta ambas as curvas de Kaplan Meier para SLP.

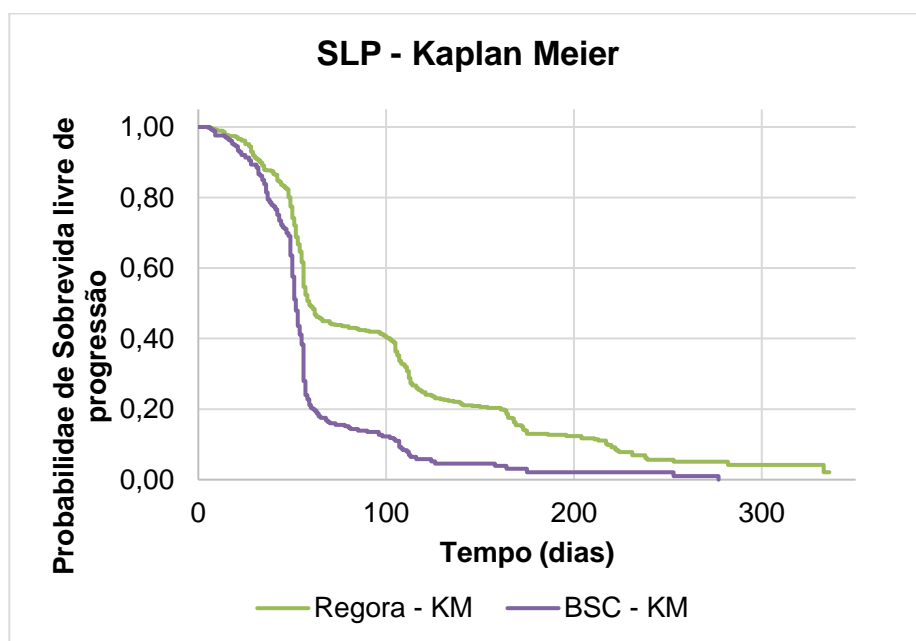


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida livre de progressão (CORRECT - Grothey *et al.*, (11)).

Na Tabela 1 se apresentam as características de cada distribuição ajustada para SLP, assim como o preditor do tratamento e o critério de diagnóstico.

Tabela 1. Distribuições ajustadas para sobrevida livre de progressão.

Distribuição	Intercepção	Scale / shape	Preditor do tratamento	AIC
Placebo apenas				
Weibull	4,1930	1,7950	--	472,323
Log-normal	3,9295	0,5564	--	432,066
Log-logística	3,9382	0,2756	--	393,536
Exponencial	4,1004	--	--	588,824
Regorafenibe apenas				
Weibull	4,6858	1,4550	--	1165,310
Log-normal	4,3394	0,7454	--	1096,447
Log-logística	4,3163	0,4267	--	1093,989
Exponencial	4,6376	--	--	1249,267
Combinada				
Weibull	4,7009	1,5686	-0,5379	1648,466
Log-normal	4,3333	0,6824	-0,3996	1550,612
Log-logística	4,3079	0,3775	-0,3680	1523,149
Exponencial	4,6376	--	-0,5372	1838,091

Com base no AIC de 1523,149, foi selecionada a distribuição log-logística para curva de SLP. Assim SLP simulada no modelo traduz-se pela seguinte função:

$$S(t) = \frac{1}{1 + e^{-(intercepção) \times \frac{1}{scale} \times time \frac{1}{scale}}}$$

O tempo médio de SLP, medido a partir da área sob a curva (AUC) é de 4,17 meses para STIVARGA® (regorafenibe) e 2,58 meses para placebo. Para análise visual do ajuste das curvas, o gráfico seguinte apresenta ambas as curvas de Kaplan Meier e extrapolada log-logística para SLP (Figura 3).

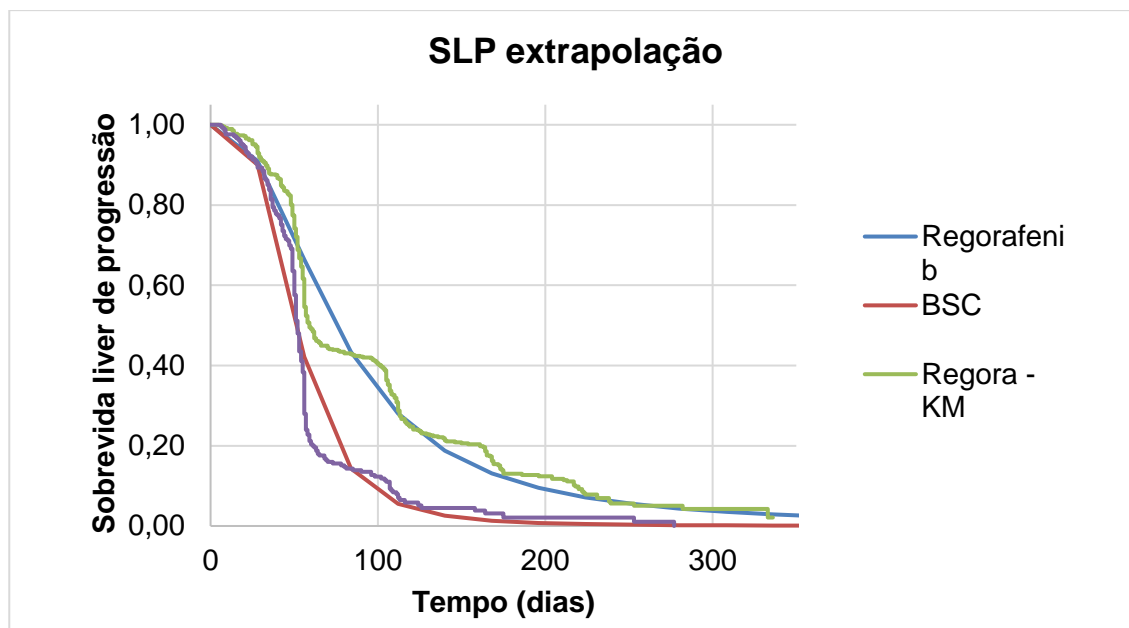


Figura 3. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida livre de progressão e extrapolada.

1.2.5.1. Sobrevida global

A Figura 4 apresenta ambas as curvas de Kaplan Meier para SG.

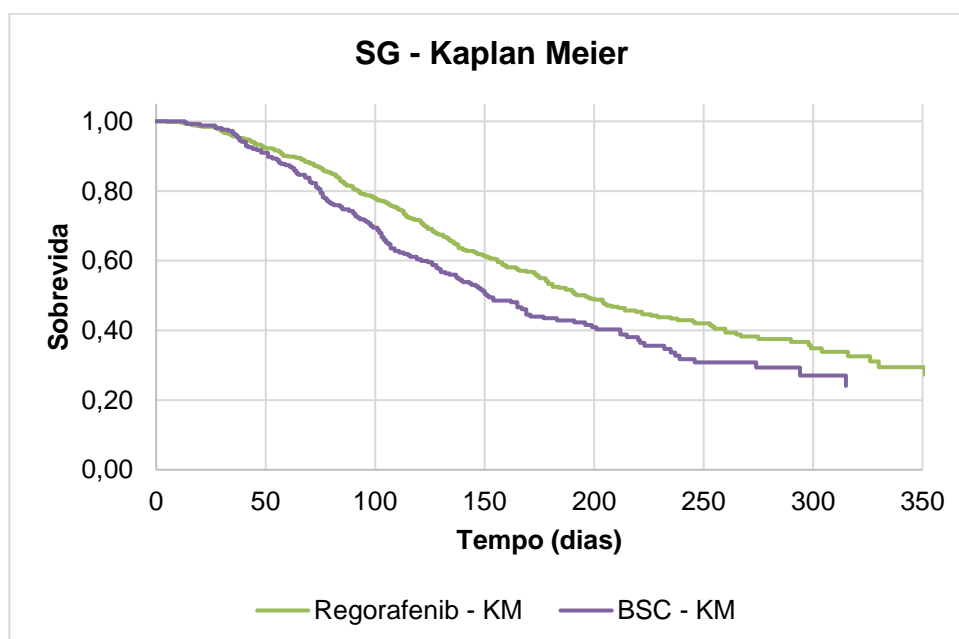


Figura 4. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida global (CORRECT - Grothey *et al.*, (11)).

Na Tabela 2 se apresentam as características de cada distribuição ajustada para SG, assim como o preditor do tratamento e o critério de diagnóstico.

Tabela 2. Distribuições ajustadas para sobrevida global.

Distribuição	Intercepção	Scale / Shape	Preditor do tratamento	AIC
Placebo apenas				
Weibull	5,3928	1,4279	--	588,769
Log-normal	5,0777	0,8976	--	568,442
Log-logística	5,0638	0,5259	--	572,657
Exponencial	5,4784	--	--	610,838
Regorafenibe apenas				
Weibull	5,5797	1,4606	--	1098,426
Log-normal	5,3059	0,9741	--	1089,802
Log-logística	5,2915	0,5466	--	1086,771
Exponencial	5,7156	--	--	1142,157
Combinado				
Weibull	5,5818	1,4482	-0,1912	1685,267
Log-normal	5,2942	0,9468	-0,1998	1657,374
Log-logística	5,2882	0,5390	-0,2200	1657,634
Exponencial	5,7156	--	-0,2372	1752,995

Com base no AIC de 1657,374, foi selecionada a distribuição log-normal para curva de OS. O tempo médio de sobrevida, medido a partir da área sob a curva (AUC) foi de 11,60 meses para STIVARGA® (regorafenibe) e de 9,60 meses para placebo. A função de sobrevida no modelo é a seguinte:

$$S(t) = 1 - \text{lognormdist}(\text{tempo}, \text{intercepção}, \text{scale})$$

Para análise visual do ajuste das curvas, o gráfico seguinte apresenta ambas as curvas de Kaplan Meier e extrapolada log-logística para SG.

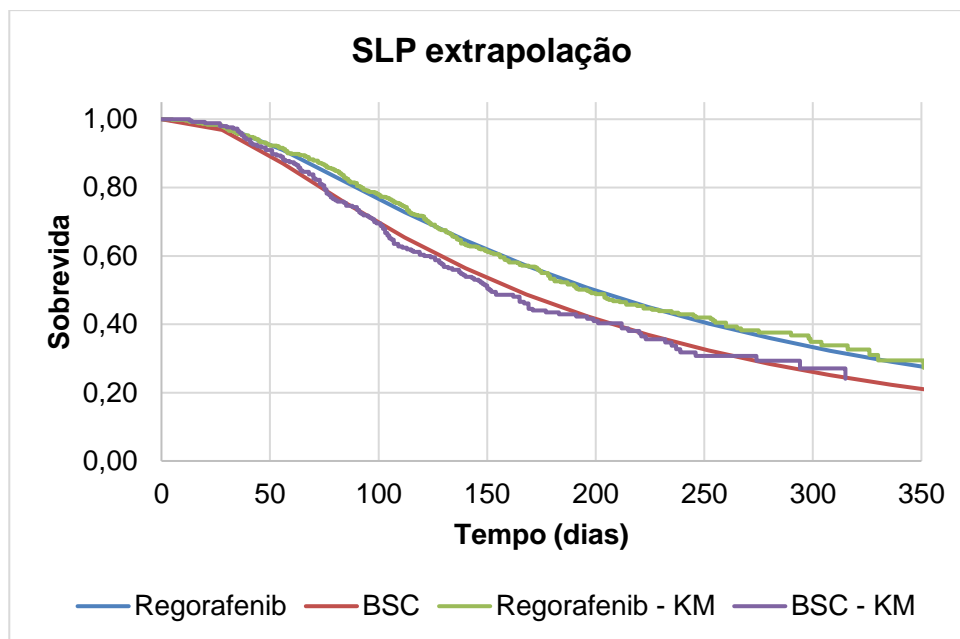


Figura 5. Curva de Kaplan-Meier – Sobrevida global e extrapolada (Grothey *et al.*, (11)).

1.2.5.2. Mortalidade

A mortalidade considerada no modelo foi a relacionada à sobrevida medida no estudo CORRECT. Não foi considerado relevante incluir também a mortalidade geral da população publicada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) já que ela seria equivalente nos dois braços de tratamento, além do o tempo horizonte ser curto/médio (10 anos) (18).

1.2.5.3. Frequência de eventos adversos

Os números de eventos adversos ocorridos foram extraídos do estudo clínico CORRECT, considerando o total de pacientes que iniciaram tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) (n=500) e no grupo de placebo (n=253) e o total de tempo em que foram coletados dados de eventos adversos (3,7 anos) (17,19). A partir da ocorrência de eventos adversos de grau 3 e 4 (mais graves), foi calculada a frequência destes eventos, sendo considerados na análise apenas aqueles com frequência maior ou igual a 5%. Sendo assim, os eventos incluídos foram:

- Fadiga
- Síndrome mão-pé
- Diarreia
- Hipertensão
- *Rash*

A probabilidade dos eventos na duração total do estudo foi convertida em taxa momentânea e essa foi então convertida em probabilidade de ocorrência de cada evento adverso nos ciclos de 28 dias. As fórmulas para esse cálculo se apresentam em seguida.

Equação 1. Conversão de probabilidades no tempo.

$$r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{T}$$

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

r: taxa; *P*: probabilidade, obtida a partir de CORRECT; *T*: período de tempo obtido a partir de CORRECT, em que *T*: 3,7 anos; *p*: nova probabilidade; *t*: período de tempo onde *t*: 1 mês (21).

A Tabela 3 apresenta a probabilidade mensal de ocorrência de eventos adversos.

Tabela 3. Probabilidade mensal de ocorrência de eventos adversos.

	Regorafenibe		BSC	
	Grau 1-2	Grau 3-4	Grau 1-2	Grau 3-4
Fadiga	1,00%	0,21%	0,54%	0,11%
Síndrome mão-pé	0,74%	0,38%	0,15%	0,01%
Diarreia	0,65%	0,15%	0,16%	0,02%
Hipertensão	0,48%	0,15%	0,11%	0,02%
<i>Rash</i>	0,47%	0,12%	0,08%	0,00%

Fonte: Grothey *et al.*, (11)

1.2.6. Mensuração de parâmetros – Custo

De forma a estimar o custo do tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) comparado com BSC, foram incluídos custos diretos na análise econômica. Os custos diretos foram calculados para cada um dos estados pré-progressão, pós-progressão e relacionados à morte.

Os custos diretos foram calculados para o tratamento e manuseio de eventos adversos. Como tal, os recursos considerados foram:

- Medicamentos;
- Procedimentos;
- Exames;
- Materiais;
- Atos médicos;
- Taxas aplicáveis.

Para os pacientes pré-progressão, os recursos usados para cada comparador eram relacionados ao tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) ou melhores cuidados de suporte. Após a progressão de ambos os grupos®, foi considerado os custos de tratamento com melhores cuidados de suporte além de outros custos de recursos relacionados à progressão da doença, conforme demonstrado na Figura 6.

Um especialista médico em oncologia ativo em clínica no sistema suplementar estimou os recursos utilizados para o tratamento, procedimentos e exames aplicáveis. O custo de cada recurso foi determinado a partir de preços lista publicados. Quando não disponíveis, foi realizado *microcosting* e o especialista e uma enfermeira especialista estimaram os recursos materiais utilizados.

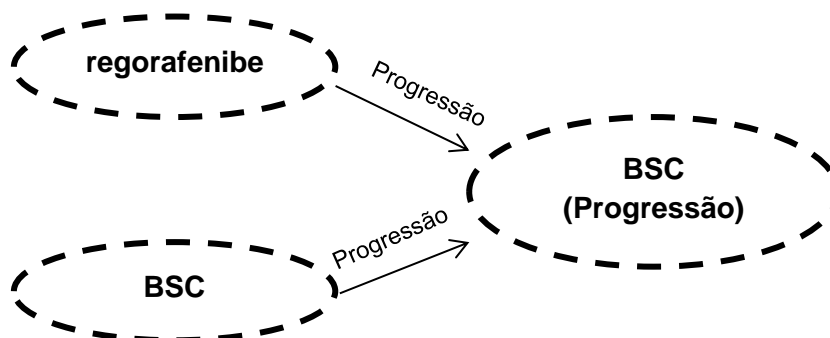


Figura 6. Grupos de custos de estados de tratamento.

1.2.6.1. Uso de recursos e custo

De forma a calcular os custos relacionados ao tratamento com cada comparador, foi considerado o uso de recursos farmacológicos e médicos relacionados ao tratamento. Em seguida, descreve-se a estimativa de recursos farmacológicos utilizados durante o tratamento.

Tratamento com STIVARGA® (regorafenibe)

Medicamento

A posologia recomendada é de STIVARGA® (regorafenibe) 160 mg administrado em três unidades de 40 mg uma vez ao dia, por três semanas, seguida de uma semana de intervalo.

A dose média do estudo CORRECT foi de STIVARGA® (regorafenibe) $147,0 \pm 18,6$ mg. Embora a dose inicial tivesse sido de STIVARGA® (regorafenibe) 160 mg, de um total de 500 pacientes, 76% passaram por alguma redução de dose durante o estudo (11). No maior estudo observacional multicêntrico (CONSIGN, n=2872) a dose média de STIVARGA® (regorafenibe) foi de 146 ± 19 mg e a redução da dose ocorreu em 25% dos pacientes (20).

No estudo observacional REBECCA, 50% dos pacientes (n=654) passaram por uma modificação de dose, que podia compreender redução ou interrupção de dose no primeiro mês de tratamento. O tempo mediano até primeira modificação de dose foi de 0,7 meses (faixa de 0,03-6,01) (8). Já no estudo observacional prospectivo CORRELATE, o tratamento foi iniciado com STIVARGA® (regorafenibe) 160 mg, 120 mg e 80 mg em 53%, 34% e 12% dos pacientes, respetivamente, e no total 26% dos pacientes tiveram redução de dose (22).

A dose média foi de 147 mg, embora essa não seja uma dose administrável individualmente na prática clínica, já que, de acordo com a bula, a administração do STIVARGA® (regorafenibe) é de comprimidos inteiros. Porém, sendo uma dose média, esse valor capta a redução de dose nos pacientes e pode ser considerado como representativo para analisar o custo do tratamento em um conjunto de pacientes. Desta forma, e como os resultados do estudo CORRECT estão em linha com o maior estudo observacional CONSIGN, na análise foi utilizada a dose de 147 mg de STIVARGA® (regorafenibe) como caso base. Além disso, ao utilizar a dose de 147 mg, é possível estabelecer uma coerência, uma vez os dados de eficácia do utilizados no modelo foram extraídos do mesmo estudo.

De forma a testar o impacto desse parâmetro na análise, este parâmetro foi incluído na análise de sensibilidade e realizou-se uma análise de cenários com as doses de 80 mg, 120 mg, e 160 mg.

Para determinar o custo do tratamento com STIVARGA® (regorafenibe), o preço por mg foi utilizado. Além disso, uma vez que o tratamento é oral, não foi considerado o custo com a taxa de sala de quimioterapia e com terapia oncológica e planejamento dos dias seguintes.

Hospitalizações, Visitas médicas, Exames e Testes Radiológicos

Dados de diferença significativa em hospitalização, visitas médicas, exames e testes radiológicos entre STIVARGA® (regorafenibe) *versus* placebo não foram avaliados pelo estudo CORRECT. Entre os estudos observacionais disponíveis, também não foram encontrados dados comparativos de frequência destes eventos com STIVARGA® (regorafenibe) *versus* melhores cuidados de suporte (BSC). Assim, um oncologista e enfermeira especialista estimaram a ocorrência dos eventos acima relacionados à doença para cada braço comparador e recursos relacionados. As tabelas detalhadas com o racional utilizado podem ser encontradas no modelo econômico.

Eventos adversos

Para cada evento adverso, um médico especialista estimou o uso de recursos para tratar o evento durante um ciclo.

A partir das estimativas de ocorrência de hospitalizações, visitas médicas, exames e testes radiológicos, bem como os custos atrelados aos eventos adversos considerados no modelo, foi possível estabelecer os custos totais para cada grupo de tratamento considerado no modelo (regorafenibe, BSC e BSC pós-progressão), conforme Tabela 4.

Tabela 4. Custos totais por grupo de tratamento.

Custo	Regorafenibe + BSC (livre de progressão)	BSC (livre de progressão)	BSC (progressão)
Medicamento	R\$12.974,96	R\$0,00	R\$0,00
Hospitalização	R\$2.586,83	R\$7.042,78	R\$13.195,51
Visitas médicas	R\$91,65	R\$91,65	R\$119,15
Exames	R\$187,94	R\$187,94	R\$199,41
Testes Radiológicos	R\$133,77	R\$133,77	R\$0,00
Eventos Adversos	R\$0,01	R\$0,00	R\$0,00

Descontinuação do tratamento

No estudo CORRECT, considerou-se a taxa de descontinuação do tratamento nos pacientes sem progressão do braço regorafenibe. No estudo clínico, entre 505 pacientes

designados ao tratamento com STIVARGA® (regorafenibe), essa descontinuação foi registrada em 42 casos devido a eventos adversos não relacionados à progressão, e saída do estudo de 20 pacientes por diversas razões (decisão do médico, do paciente ou violações de protocolo). Ou seja, um total de 62 descontinuações não relacionados à progressão ou morte foi registrada na população ITT de 505 pacientes, o que corresponde a uma taxa de descontinuação de 12,28% com STIVARGA® (regorafenibe) em todo período do estudo (11).

Skorderud *et al.*, em uma publicação de 2018 encontraram taxas de descontinuação de tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) entre 2,9% e 34% em estudos não randomizados, com dados de mundo real. Os resultados do estudo clínico CORRECT se encontram nessa faixa. Portanto, e além de estar em conformidade com os dados de eficácia do estudo CORRECT utilizados no modelo, foi usada a taxa de descontinuação do tratamento reportada pelo CORRECT. (11,16).

Uma vez que o estudo clínico reportou dados de descontinuação durante o estudo, essa probabilidade foi convertida em uma probabilidade de descontinuação durante cada ciclo de 28 dias. Para obter o tempo médio de SLP do estudo foi utilizada a área sob a curva de SLP extrapolada (4,27 meses). A fórmula para a conversão para a taxa por mês está descrita na Equação 1. Uma vez descontinuado do tratamento, é aplicado o custo do tratamento apenas com melhores cuidados de suporte.

Tabela 5. Descontinuação do medicamento no estudo.

Média de descontinuação no estudo*	Tempo (meses)	Descontinuação/ ciclo
12,28%	4,2	3,14%

Fonte: Grothey *et al.*, (11)

1.2.6.2. Custos

Para os recursos identificados, foram então determinados os custos a partir de tabelas referência, entre as quais Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2016, valores de porte de 2017; lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de maio de 2018; tabela do Sindicato dos Hospitais (SINDHOSPE); tabela SIMPRO de abril 2018; e Referencial Nacional de Procedimentos Fisioterapêuticos de 2017. Quando ausentes, esses foram estimados por especialistas ativos no sistema suplementar (por exemplo, algumas taxas).

As taxas, diferentemente dos procedimentos, eventos, materiais e medicamentos em saúde no cenário da Saúde Suplementar, não possuem tabelas de referência, como por exemplo, a CBHPM. As diárias, taxas e gasoterapia estão contempladas em tabelas de precificação que variam de acordo com a negociação entre fontes pagadoras e prestadores

de serviços médico-hospitalares, sendo influenciadas por questões mercadológicas como região, relação entre demanda/oferta de serviços, força de mercado de uma determinada operadora de saúde ou rede hospitalar, ticket médio, dentre outras. Portanto, com a finalidade de estabelecer uma metodologia de cálculo e considerando que os preços contratualizados de diárias, taxas e gasoterapia entre fontes pagadoras e prestadores de serviços médico-hospitalares são confidenciais, foi realizada uma consulta a gestores que atuam na saúde suplementar, a fim de estimar um preço médio desses itens. Ressalta-se que a Terminologia Unificada da Saúde Suplementar (TUSS) possui finalidade unicamente terminológica e que a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) não divulga qualquer parâmetro de precificação.

O detalhamento de todos os custos unitários pode ser encontrado na aba “Costs_Units” do modelo econômico.

Micro-costing de procedimentos

Na Tabela 6 se apresentam os procedimentos para os quais foi realizado um *micro-costing* e seus respectivos custos totais. A tabela apresenta o custo total de cada procedimento. O detalhamento da estimativa de recursos e custos unitários encontra-se nas tabelas do modelo econômico na aba “Costs_Procedimentos”.

Tabela 6. Procedimentos - *microcosting*.

Procedimento calculado	Custo total
Hemotransfusão	R\$ 602,22
Internação	R\$ 1.819,24
Hospitalização em UTI	R\$ 5.397,66
SNE Aberta	R\$ 543,44
Lavagem Intestinal	R\$ 101,02
Ileostomia definitiva	R\$ 22.506,30

1.2.6.3. Cálculo dos resultados

Tendo em vista os parâmetros calculados, foram simulados os pacientes em cada ciclo no tempo horizonte e atribuídos os custos em cada ciclo. Os resultados de custo são calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão, assim como custo total para cada comparador).

Os benefícios em saúde são medidos em termos de diferença de anos de vida. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

Equação 2. Cálculo de RCEI.

$$RCEI = \frac{\text{Custo total (regorafenib)} - \text{custo total (BSC)}}{\text{anos de vida (regorafenib)} - \text{anos de vida (BSC)}}$$

1.2.7. Robustez do modelo

1.2.7.1. Análise de sensibilidade

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística e uma análise de sensibilidade determinística. Esse tipo de análise tem como objetivo investigar os resultados de custo-efetividade do STIVARGA® (regorafenibe) quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos.

Os parâmetros investigados na análise de sensibilidade determinística e probabilística foram para cada grupo de tratamento:

- Taxa de descontinuação
- Preço do STIVARGA® (regorafenibe);
- Custos de hospitalização;
- Custos de visitas médicas;
- Custos de exames;
- Custos de testes radiológicos;
- Custos do tratamento de eventos adversos:
 - Hipertensão grau 3-4.

1.2.7.2. Análise de cenário 1

No final do tempo horizonte poucos pacientes ainda se encontram nos grupos de tratamento, o que pode trazer alguma incerteza aos resultados de eficácia. Portanto, foi realizada uma análise de cenário considerando os seguintes pontos na curva de sobrevida:

- Um ano;
- Três anos;
- Cinco anos.

1.2.7.3. Análise de cenário 2

De forma a analisar o custo do medicamento no resultado final, foi realizada uma variação do parâmetro dose. Este parâmetro foi variado como análise de cenário, uma vez que a dose afeta o número de unidades do medicamento utilizadas e esta é uma variável

discreta. Tendo em conta as unidades disponíveis de 40 mg, foram utilizadas as possíveis doses de STIVARGA® (regorafenibe) consideradas foram:

- 80 mg;
- 120 mg;
- 160 mg;

1.2.7.4. Análise de sensibilidade determinística

Para os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística, foram consideradas variações de 10% como valores máximos e mínimos a serem testados. Os resultados foram apresentados sob a forma de gráfico de tornado. A Tabela 7 apresenta os valores mínimos e máximos considerados na análise.

Tabela 7. Análise de sensibilidade determinística – parâmetros.

Parâmetro	Base-case	Mínimo	Máximo
Reg - Taxa de descontinuação	0,12	0,11	0,14
Reg – Preço	R\$ 168,12	R\$ 151,31	R\$ 168,12*
Reg - Custo Hospitalização	R\$ 2.586,83	R\$ 2328,14	R\$ 2845,51
Reg - Custo Visitas médicas	R\$ 91,65	R\$ 82,49	R\$ 100,82
Reg - Custo Exames	R\$ 187,94	R\$ 169,15	R\$ 206,74
Reg - Custo testes radiológicos	R\$ 133,77	R\$ 120,39	R\$ 147,14
BSC - Custo Hospitalização	R\$ 7.042,78	R\$ 6338,50	R\$ 7747,06
BSC - Custo Visitas médicas	R\$ 91,65	R\$ 82,49	R\$ 100,82
BSC - Custo Exames	R\$ 187,94	R\$ 169,15	R\$ 206,74
BSC - Custo testes radiológicos	R\$ 133,77	R\$ 120,39	R\$ 147,14
Custo EA - Hipertensão Grau 3-4	R\$ 7,51	R\$ 6,76	R\$ 8,26

*A variação máxima não foi alterada em relação ao caso base uma vez que está sendo utilizado no modelo o teto do Preço Fábrica 18%.

1.2.7.5. Análise de sensibilidade probabilística

Para a análise de sensibilidade probabilística, os principais parâmetros foram determinados e incluídos no modelo sob forma de suas distribuições mais adequadas. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo a partir das distribuições definidas, e calculou-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade. A incerteza dos pontos determinísticos de custo é modelada utilizando distribuições gamma. A incerteza da taxa de descontinuação é avaliada usando distribuições beta.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza.

A Tabela 8 apresenta os parâmetros e distribuições variados na análise de sensibilidade probabilística.

Tabela 8. PSA - Parâmetros e distribuições.

Parâmetro	Caso-base	se	Alfa	Beta	Tipo de distribuição
Reg - Taxa de descontinuação	0,12		62,0	443,0	Beta
Reg - Preço*	R\$168,12	-	-	-	-
Reg - Custo Hospitalização	R\$2.586,83	259	100,0	25,9	Gamma
Reg - Custo Visitas médicas	R\$91,65	9	100,0	0,9	Gamma
Reg - Custo Exames	R\$187,94	19	100,0	1,9	Gamma
Reg - Custo testes radiológicos	R\$133,77	13	100,0	1,3	Gamma
BSC - Custo Hospitalização	R\$7.042,78	704	100,0	70,4	Gamma
BSC - Custo Visitas médicas	R\$91,65	9	100,0	0,9	Gamma
BSC - Custo Exames	R\$187,94	19	100,0	1,9	Gamma
BSC - Custo testes radiológicos	R\$133,77	13	100,0	1,3	Gamma
Custo EA - Hipertensão Grau 3-4	R\$7,51	1	100,0	0,1	Gamma

1.2.8. Limitações

- Descontinuação do tratamento:
 - é considerada uma chance de descontinuação do tratamento constante ao longo do tempo. Pacientes que descontinuam a terapia não voltam a receber o tratamento na análise. Na prática, pode acontecer que o paciente volte a receber o tratamento, ou seja, a análise pode estar inflacionando o número de descontinuações do tratamento. De forma a testar o impacto desse parâmetro no resultado, a taxa de descontinuação foi variada nas análises de sensibilidade.
 - para pacientes que descontinuaram o tratamento sem progredir, uma vez que em um certo período receberam tratamento com regorafenibe, assume-se chance de progressão igual aos pacientes que continuaram o tratamento. Uma vez que os dados de SG e SLP são obtidos a partir de curvas de Kaplan-Meier, um tipo de análise de sobrevida ajustada aos casos censurados ao longo do tratamento, essa suposição pode aumentar as estimativas de SLP. Porém, para poder incluir a progressão específica para casos que descontinuaram o tratamento, seriam necessários dados de SLP após a descontinuação, assim como dados sobre a duração do tratamento até a descontinuação. Por esse

motivo, e devido à taxa de descontinuação poder ser considerada baixa, a suposição utilizada na análise é considerada razoável.

- Eventos adversos:
 - assume-se que a probabilidade de eventos adversos seja constante ao longo do tempo. Na prática, a probabilidade pode variar ao longo da duração do tratamento. Porém, para incluir essa característica do parâmetro no modelo, seriam necessários dados mais detalhados da ocorrência dos eventos ao longo do tempo. Uma vez que no modelo é considerado o custo do parâmetro eventos adversos, foi considerada a incerteza desse parâmetro na análise de sensibilidade, de forma a avaliar o impacto do parâmetro no resultado final. Como o evento adverso hipertensão (dentro dos eventos adversos considerados no modelo) é o único que agrega custo para o Sistema de Saúde Suplementar, o restante dos EAs não foram considerados nas análises de sensibilidade.
- Uso de recursos:
 - é estimado a partir de opinião de especialista, podendo ser considerada uma evidência fraca. Para um dado mais robusto de uso de recursos no Brasil e no sistema considerado, recomenda-se a coleta dados através de um estudo observacional com metodologia desenhada para esse objetivo.

1.2.9. Resultados

Os custos totais e anos de vida por cada comparador estão representados na Tabela 9. No tempo horizonte considerado, o custo do tratamento total foi de R\$159.073,20 para o STIVARGA® (regorafenibe) e de R\$109.348,27 para o comparador. Assim, o custo incremental foi de R\$ 49.724,93.

O tempo médio de SG foi de 0,85 anos para regorafenibe e 0,71 anos para BSC. No total, STIVARGA® (regorafenibe) aumentou o tempo de vida em média 0,14 anos, em relação ao BSC, o que corresponde a 1,69 meses.

Tabela 9. Resultados - anos de vida e custos por comparador.

	Regorafenibe	BSC
Desfecho		
Anos de vida ganho	0,85	0,71
Custos		
Sobrevida livre de progressão	R\$ 64.893,29	R\$ 19.189,94
Após progressão	R\$ 94.179,91	R\$ 90.158,33
Morte	-	-
Total	R\$ 159.073,20	R\$ 109.348,27

A Figura 7 apresenta os custos totais por comparador com cada estado de saúde. Nota-se que o grupo tratado com regorafenibe acarreta mais custos totais tanto antes da progressão, devido ao custo do tratamento ativo, quanto após progressão, visto que os pacientes permanecem em cuidados de suporte após progressão por mais tempo devido ao prolongamento da vida neste grupo.

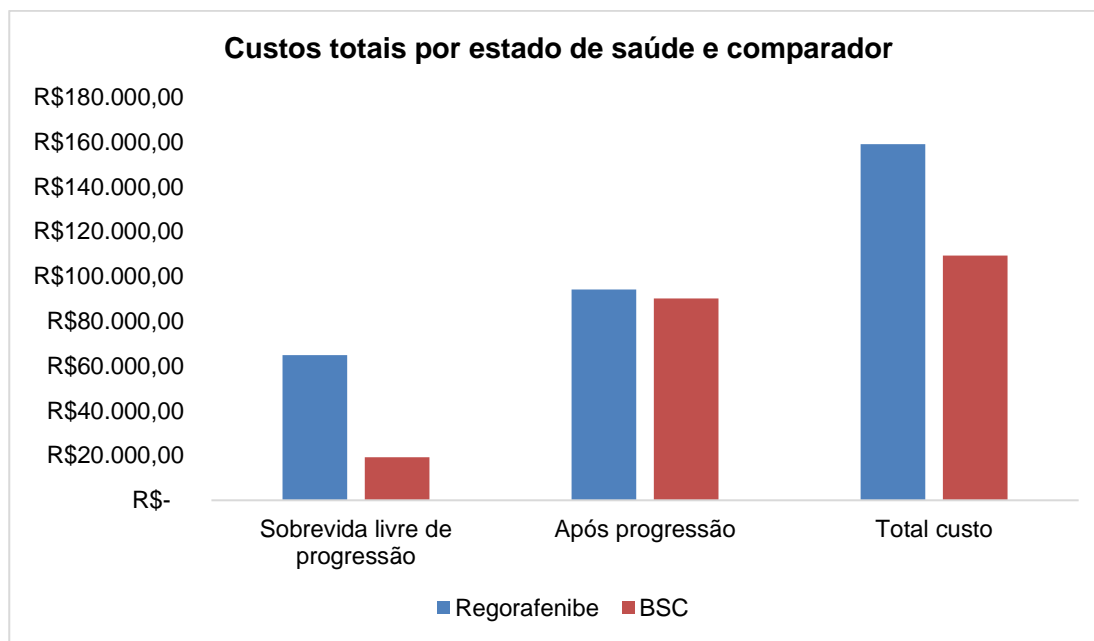


Figura 7. Custos totais por estado de saúde e comparador.

Por fim, a RCEI de STIVARGA® (regorafenibe) em relação ao BSC foi de R\$ 351.673,81 por ano de vida ganho.

Análises de sensibilidade

Análises de cenário 1

Entre os quatro cenários propostos para o horizonte de tempo, o custo variou entre R\$ 35.932,66 e R\$ 49.724,93, enquanto que o ganho de anos de vida variou entre 0,07 e 0,14 anos. A RCEI variou entre R\$ 351.673,81 e R\$ 549.484,01. Assim, pode-se afirmar que o maior aumento de custo total ocorre principalmente no primeiro ano de tratamento de terceira linha de CCR metastático, e que nos seguintes nove anos, a variação é pequena. Verifica-se ainda um aumento em anos de vida ganho, de forma que ao longo do tempo a RCEI diminui.

Tabela 10. RCEIs em vários pontos da curva de sobrevida.

RCEI	1 ano	3 anos	5 anos	10 anos
Custo incremental	R\$ 35.932,66	R\$ 46.268,64	R\$ 48.584,79	R\$ 49.724,93
Anos de vida incrementais	0,07	0,12	0,14	0,14
RCEI	R\$ 549.484,01	R\$ 378.796,21	R\$ 359.746,45	R\$ 351.673,81

Análises de cenário 2

A RCEI variou entre R\$ 183.685,64 e R\$ 384.268,55, sendo o custo menor em pacientes com menor dose (80 mg). A variação é considerável, ou seja, a dose utilizada pelo paciente é um fator determinante para a relação custo-benefício do tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) nestes pacientes. A dose utilizada na análise é a dose média, ou seja, pode ser considerada uma boa estimativa para ser incluída na análise que reflete a média de toda a população.

Observa-se que a variação de dose não impacta o benefício clínico em questão, que são anos de vida incrementais. Isso ocorre porque os dados de eficácia utilizados no modelo econômico são os mesmos para todas as doses, extraídos do estudo CORRECT. Dessa forma, a diferença observada na RCEI deve-se somente à variação de custo em decorrência ao aumento ou redução de dose.

Tabela 11. RCEI em diferentes doses de regorafenibe.

RCEI	80 mg	120 mg	160 mg
Custo incremental	R\$ 25.972,22	R\$ 40.152,94	R\$ 54.333,66
Anos de vida incrementais	0,14	0,14	0,14
RCEI	R\$ 183.685,54	R\$ 283.977,04	R\$ 384.268,55

Análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade evidenciou uma variação dos resultados de custo-efetividade entre R\$ 314.816,68 e R\$ 364.006,40. O parâmetro que mais variou o resultado foi o preço do medicamento STIVARGA® (regorafenibe), com RCEIs entre R\$ 314.816,68 e R\$ 351.673,81. Nota-se que não há variação máxima para o preço do medicamento, visto que o cenário base já considera o preço máximo (PF 18%), podendo haver apenas redução através de negociações.

Desta forma, na prática, tendo em conta a negociação de preço com cada operadora, pode-se entender que a RCEI varia bastante de acordo com o preço negociado. A Figura 8 apresenta o gráfico de tornado das variações.

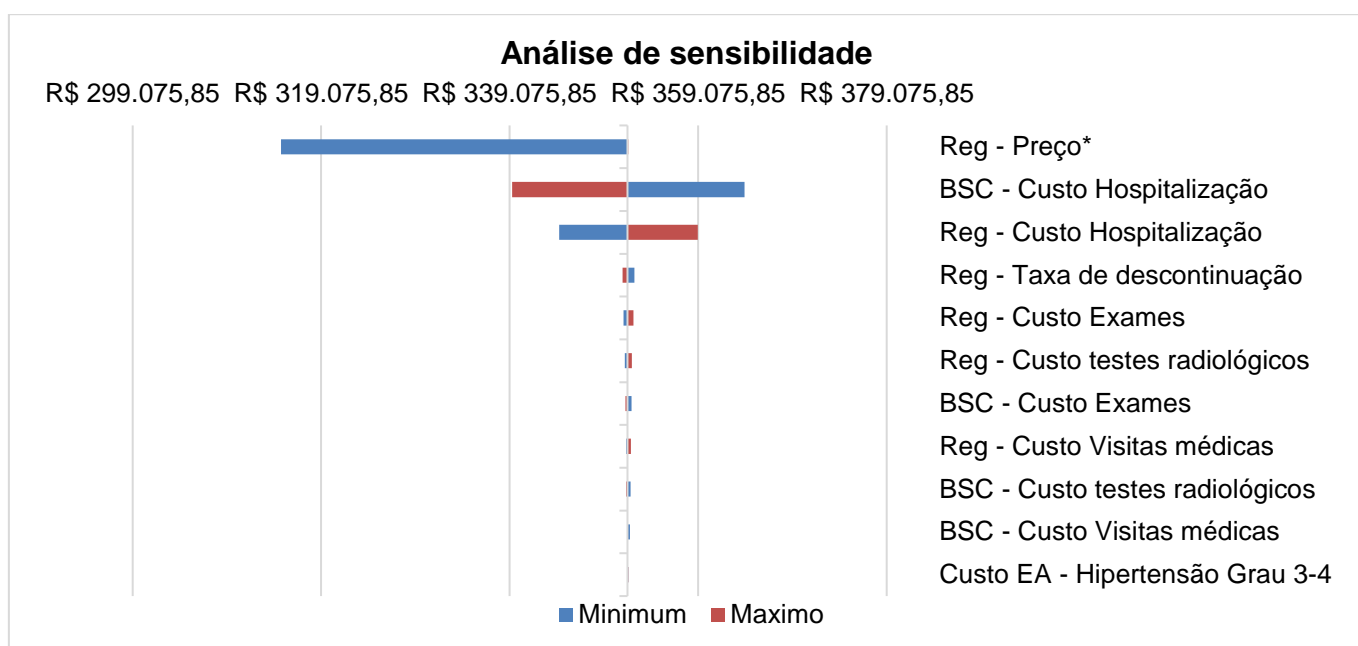


Figura 8. Análise de sensibilidade – custo-efetividade: Gráfico de tornado.

Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística resultou no plano de custo-efetividade representado na Figura 9.

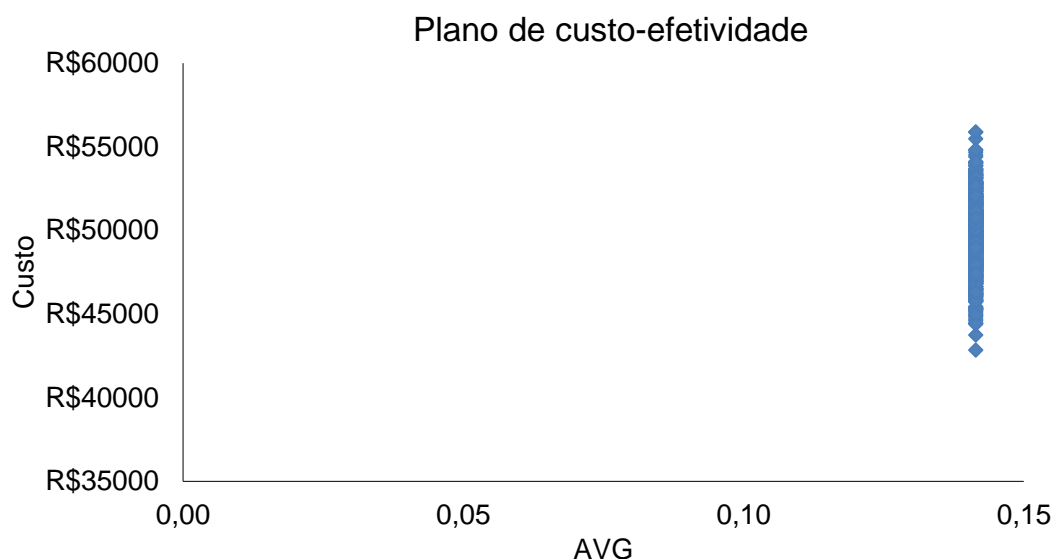


Figura 9. Plano de custo-efetividade incremental.

1.3. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto financeiro após a introdução do STIVARGA® (regorafenibe) no mercado de saúde privado brasileiro comparado aos melhores cuidados de suporte. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde.

1.3.1. Perspectiva da análise

A perspectiva foi a do sistema de saúde suplementar brasileiro.

1.3.2. Horizonte temporal da análise

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (23).

1.3.3. Cenários

Neste modelo, um cenário simula o reembolso de STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do CCR metastático em terceira linha, utilizando diferentes valores de participação de mercado. Esse cenário foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente para a doença.

- Cenário 1 (proposto): Considera o reembolso do STIVARGA® (regorafenibe). Para refletir a realidade de uma possível incorporação, uma participação de mercado progressiva foi incluída.
- Cenário 2 (referência): Representa o cenário atual, em que o reembolso do novo tratamento não é realizado. A diferença entre os custos do cenário proposto e o cenário referência representarão o impacto orçamentário incremental.

1.3.4. Comparadores

O mesmo comprador utilizado na análise econômica foi considerado também no impacto orçamentário: melhores cuidados de suporte (BSC).

1.3.5. Participação de mercado

Para cada cenário, uma participação de mercado foi proposta, refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte. Mesmo com a inclusão do medicamento no Rol da ANS, considerou-se uma entrada progressiva no mercado visto que esta se trata de uma nova indicação de regorafenibe, para a qual ainda não existe prática clínica, o que exigirá um período de adaptação do médico para definição do paciente ideal.

Tabela 12. Participação de mercado – cenário 1.

Cenário 1 – com reembolso	2020	2021	2022	2023	2024
Regorafenibe	40%	50%	60%	70%	80%
BSC	60%	50%	40%	30%	20%

Tabela 13. Participação de mercado – cenário 2.

Cenário 2 – sem reembolso	2020	2021	2022	2023	2024
Regorafenibe	0%	0%	0%	0%	0%
BSC	100%	100%	100%	100%	100%

1.3.6. População de interesse e dinâmicas da doença

O cálculo da população elegível é fundamental para estimar o impacto de uma nova tecnologia. Isto é feito utilizando dados epidemiológicos, de preferência do país de origem. Desta forma, uma revisão da literatura foi realizada para encontrar dados epidemiológicos de CCR metastático em terceira linha.

Dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) mostram a estimativa do número de novos casos de CCR no Brasil para os anos de 2014, 2016 e 2018 (Tabela 14) (24-26).

Tabela 14. Casos novos de câncer colorretal.

Ano	Casos Novos de CRC	
	Feminino	Masculino
2014	17.530	15.070
2016	17.620	16.660
2018	18.980	17.380

Considerando o crescimento populacional de 0,77%, foram estimados os novos casos esperados para os anos de 2015, 2017 e 2019 – 2024. (27)

Cerca de 22% dos pacientes com CCR encontram-se no estágio IV da doença, totalizando 7.172 pacientes em 2014. No estágio II são cerca de 28,5% e no estágio III são 27,5%, perfazendo um total de 56% pacientes – desses, 50% evoluem para o estágio IV da doença. Assumiu-se que essa progressão ocorre em dois anos (28,29). Assim, o total de pacientes com CCR metastático é a soma do número de pessoas no estágio IV e pacientes do estágio II e III que evoluíram para o estágio IV.

A partir do número estimado de pacientes com CRC metastático, considerou-se que 22,6% desta população seria coberta pela Saúde Suplementar brasileira, porcentagem calculada com base no número de beneficiários em junho de 2018 disponibilizado pela ANS (30) em relação à estimativa da população brasileira publicada pelo IBGE no Diário Oficial da União em julho de 2018 (31).

Uma vez que a população elegível para o tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) está em pelo menos terceira linha de tratamento, foi estimada a progressão e mortalidade ao longo das linhas de tratamento. Para isso, foram buscadas referências que refletissem progressão de primeira linha para segunda linha e ainda de segunda linha para terceira linha. Embora a indicação de regorafenibe seja a partir de terceira linha, para efeitos de análise foi considerada apenas toda a população elegível para terceira linha. Assume-se que pacientes em linhas posteriores não sejam tratados com regorafenibe em terceira linha, por esta razão se considerou esta assunção plausível para a análise.

O estudo de Tournigan *et al.* avaliou o tratamento com FOLFIRI ou FOLFOX em pacientes em primeira ou segunda linhas de tratamento para mCRC. Foi encontrada uma mediana de sobrevida livre de progressão de 8,5 meses para FOLFIRI e 8,0 meses para FOLFOX6 (Figura 10) (32).

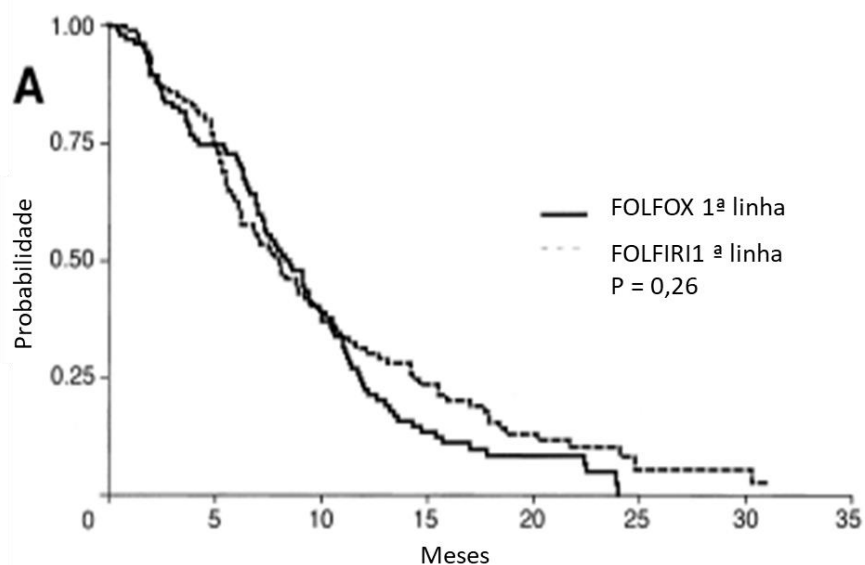


Figura 10. SLP em primeira linha de FOLFIRI e FOLFOX (Adaptado de Tournigan *et al.* (32)).

Foi encontrada uma mediana entre 21,5 meses e 20,6 meses de acordo com a sequência dos tratamentos em primeira e segunda linhas. A Figura 11 apresenta a curva de sobrevida (32).

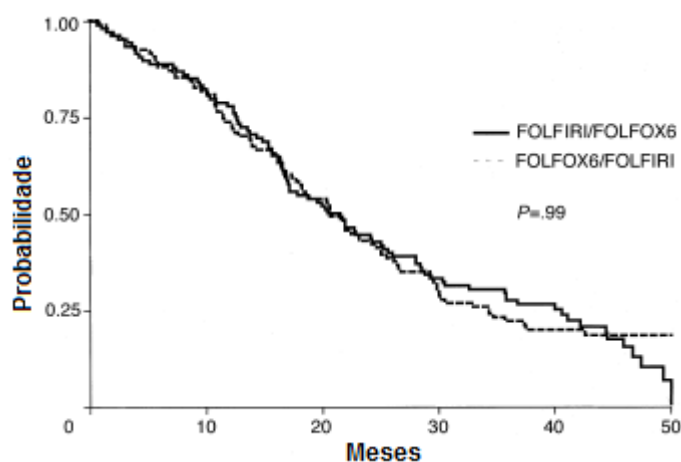


Figura 11. SLP em primeira e segunda linha de FOLFIRI/FOLFOX e FOLFOX/FOLFIRI (Adaptado de Tournigan *et al.* (32)).

As curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global foram utilizadas para estimar a progressão dos pacientes diagnosticados com mCRC durante o tratamento em primeira linha (32).

Assim, tendo em conta os pontos nas curvas de SG e de SLP após um ano, dois anos, três anos, quatro anos após início de tratamento, podem ser calculados o seguinte número de pacientes iniciando segunda em cada ano:

Tabela 15. Número de pacientes iniciando segunda linha.

Ano	Número de novos pacientes iniciando 2L
2019	4022
2020	4519
2021	4636
2022	4722
2023	4782
2024	4830

Outro estudo, publicado por Abrams *et al.* 2014, avaliou todos os pacientes diagnosticados com mCRC em clínicas privadas, acadêmicas e comunitárias nos EUA no período de 2004 a 2011 e incluiu 4877 pacientes no total. Destes, 2575 iniciaram a segunda linha e 1373 prosseguiram para a terceira linha. Assim, pode-se calcular que 1373/2575 dos pacientes em segunda linha passam efetivamente para a quarta linha, ou seja, 53% dos pacientes em segunda linha passam para terceira linha (33). Para efeitos desta análise, assumiu-se que esta progressão ocorreria após um ano.

A Tabela 16 apresenta o resultado da estimativa de número de pacientes iniciando terceira linha elegíveis ao tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

Tabela 16. População elegível.

Ano	Número de novos pacientes iniciando 3L
2020	2132
2021	2395
2022	2457
2023	2502
2024	2535

1.3.7. Análise de sensibilidade

Para cobrir as incertezas dos parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário, uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida. Valores mínimos e máximos do valor basal de cada parâmetro foram estimados usando uma variação de 10% a fim de avaliar como esses afetam o resultado final do impacto orçamentário.

Tabela 17. Valores mínimos e máximos – Impacto orçamentário.

Parâmetro	Base-case	Mínimo	Máximo
Progressão de 2L para 3L	53%	48%	58%
Crescimento do número de beneficiários	0%	-1%	1%
Porcentagem de pacientes com metástase	50%	45%	55%
Reg - Preço	R\$ 168,12	R\$ 151,31	R\$ 168,12*
Reg - Custo Hospitalização	R\$ 2.586,83	R\$ 2328,14	R\$ 2845,51
Reg - Custo Visitas médicas	R\$ 91,65	R\$ 82,49	R\$ 100,82
Reg - Custo Exames	R\$ 187,94	R\$ 169,15	R\$ 206,74
Reg - Custo testes radiológicos	R\$ 133,77	R\$ 120,39	R\$ 147,14
BSC - Custo Hospitalização	R\$ 7.042,78	R\$ 6338,50	R\$ 7747,06
BSC - Custo Visitas médicas	R\$ 91,65	R\$ 82,49	R\$ 100,82
BSC - Custo Exames	R\$ 187,94	R\$ 169,15	R\$ 206,74
BSC - Custo testes radiológicos	R\$ 133,77	R\$ 120,39	R\$ 147,14

2L: segunda linha; 3L: terceira linha; Reg: regorafenibe; BSC: melhores cuidados de suporte

*A variação máxima não foi alterada em relação ao caso base uma vez que está sendo utilizado no modelo o teto do Preço Fábrica 18%.

1.3.8. Resultados

O impacto econômico estimado da incorporação do STIVARGA® (regorafenibe) no sistema suplementar de saúde, dados os parâmetros considerados, é de R\$ 324.637.588 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre R\$ 36.430.407 (2020) e R\$ 91.154.890 (2024) (Tabela 18).

Tabela 18. Impacto orçamentário anual.

2020	2021	2022	2023	2024
R\$ 36.430.407	R\$ 52.808.883	R\$ 65.740.981	R\$ 78.502.427	R\$ 91.154.890

As Tabelas 19 e 20 mostram o impacto orçamentário considerando a população de pacientes elegíveis e a participação de mercado sem e com o reembolso de STIVARGA® (regorafenibe), respectivamente.

Tabela 19. Custo total com incorporação de STIVARGA® (regorafenibe).

	2020	2021	2022	2023	2024
Regorafenibe	R\$52.772.329	R\$75.777.819	R\$94.021.550	R\$112.108.618	R\$130.058.744
BSC	R\$24.512.883	R\$22.977.970	R\$18.864.074	R\$14.412.585	R\$9.735.178
Total	R\$77.285.212	R\$98.755.789	R\$112.885.624	R\$126.521.203	R\$139.793.921

Tabela 20. Custo total *sem* incorporação de STIVARGA® (regorafenibe).

	2020	2021	2022	2023	2024
Regorafenibe	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0	R\$0
BSC	R\$40.854.805	R\$45.946.905	R\$47.144.643	R\$48.018.776	R\$48.639.032
Total	R\$40.854.805	R\$45.946.905	R\$47.144.643	R\$48.018.776	R\$48.639.032

1.3.8.1. Resultado da análise de sensibilidade determinística

A análise de sensibilidade evidenciou uma variação dos resultados de impacto orçamentário entre R\$ 287.312.826,83 a R\$ 357.101.347,00. O parâmetro que mais impactou no resultado foi o preço de regorafenibe, seguido da progressão de pacientes de 2ª linha para 3ª linha.

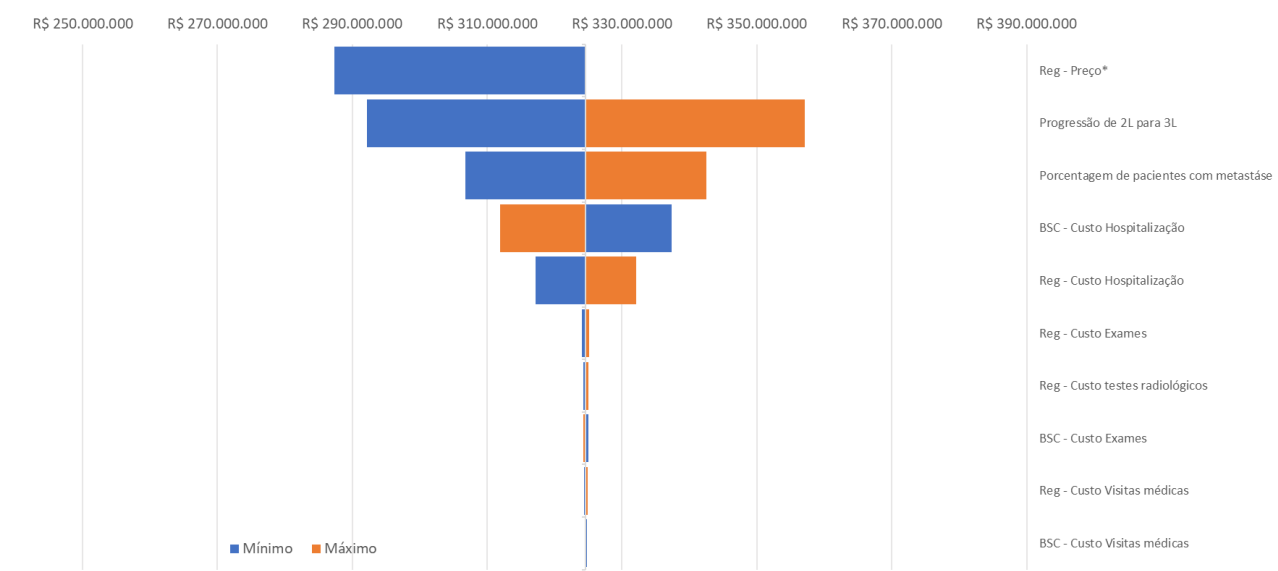


Figura 12. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário.

2. CONCLUSÕES

O câncer colorretal (CCR), ou câncer de intestino, é o terceiro tipo mais comum de câncer globalmente e a quarta causa de morte relacionada ao câncer, chegando a 8,5% de todas as mortes por câncer, estimando-se 17.380 casos novos de câncer de cólon e reto em homens e 18.980 em mulheres (9,4%) para cada ano do biênio 2018-2019 no Brasil. No estágio metastático, os pacientes têm prognóstico bastante reservado: enquanto as taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos no estágio I superam 90%, essa possibilidade cai para menos de 10% para pacientes no estágio IV (metastático), o que configura uma importante necessidade médica não atendida. Desta forma, novas abordagens terapêuticas são necessárias para atender aos diferentes perfis de pacientes e linhas posteriores de tratamento, após a falha à quimioterapia de primeira linha e biológicos.

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

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

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

os eventos adversos são manejáveis com redução de dose ou interrupção temporária do medicamento. A análise de custo-efetividade demonstrou que STIVARGA® (regorafenibe) proporciona benefício incremental para pacientes com CCR metastático que progrediram após tratamento anteriores, para os quais atualmente não existe nenhuma terapia disponível no sistema de saúde suplementar, com uma RCEI de R\$ 351.673,81 por ano de vida ganho quando comparado ao BSC.

Adicionalmente, por meio de uma análise de impacto orçamentário, estimou-se que a inclusão de regorafenibe ao Rol da ANS promoveria um impacto de aproximadamente R\$ 36 milhões no primeiro ano e um total em torno de R\$ 324 milhões acumulados em cinco anos.

Análises de sensibilidade foram conduzidas tanto para a análise de custo-efetividade quanto para o impacto orçamentário, de forma a avaliar a robustez do modelo e estimar a influência das incertezas ao redor dos principais parâmetros e premissas utilizados nos modelos econômicos.

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

3. Referências

1. National Institute for Health and Care Excellence – NICE. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal), 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta334>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
2. PAN-CANADIAN ONCOLOGY DRUG REVIEW. Initial Economic Guidance Report: Regorafenib (STIVARGA) for Metastatic Colorectal Cancer, 2015. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_regorafenib_STIVARGA_resub_mcrc_in_rec.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018.
3. BRASIL. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica, 2ed. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, Brasília, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018.
4. BRASIL. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia, Brasília, 2009. Disponível em:

<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/avaliacao_economica_tecnologias_saude_2009.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018

5. VAN CUTSEM, E. et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology*, v. 27, n. 8, p. 1386-1422, 2016.
6. NCCN – National Comprehensive Cancer Network. Guidelines Insights: Colon Cancer, version 2.2018. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018.
7. LI, J. et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, v. 16, n. 6, p. 619-629, 2015. World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer, 2012. Disponível em: <<http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
8. ADENIS, A. et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*, v. 16, n. 1, p. 412, 2016. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4936193/>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
9. O'CONNELL, J. B.; MAGGARD, M. A.; KO, C. Y. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 96, n. 19, p. 1420-1425, 2004
10. ELBASHA, Elamin H.; CHHATWAL, Jagpreet. Theoretical foundations and practical applications of within-cycle correction methods. *Medical Decision Making*, v. 36, n. 1, p. 115-131, 2016.
11. GROTHEY, Axel et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 381, n. 9863, p. 303-312, 2013..
12. BRENNAN, Alan; CHICK, Stephen E.; DAVIES, Ruth. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*, v. 15, n. 12, p. 1295-1310, 2006.
13. MINACORI, R. et al. How to model survival in cost-effectiveness analysis? Differences between Markov and partitioned survival analysis models. *Value in Health*, v. 18, n. 7, p. A704, 2015. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26533946>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
14. WILLIAMS, Claire et al. Estimation of survival probabilities for use in cost-effectiveness analyses: a comparison of a multi-state modeling survival analysis approach with partitioned survival and Markov decision-analytic modeling. *Medical Decision Making*, v. 37, n. 4, p. 427-439, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27698003>>. Acesso em: 07 ago. 2018.

15. WOODS, B. et al. Nice DSU technical support document 19: partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review. Decision Support Unit, ScHARR, University of Sheffield, 2017. Disponível em: <<http://scharr.dept.shef.ac.uk/nicedsu/wp-content/uploads/sites/7/2017/06/Partitioned-Survival-Analysis-final-report.pdf>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
16. SKÅRDERUD, M. R. et al. Efficacy and safety of regorafenib in the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *Cancer Treatment Reviews*, v. 62, p. 61-73, 2017.
17. The Cochrane Collaboration. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Version 5.1.0, 2011. Disponível em: <<http://handbook-5-1.cochrane.org/>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
18. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Tábua completa de mortalidade para o Brasil – 2015, Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: <ftp://ftp.ibge.gov.br/Tabuas_Completas_de_Mortalidade/Tabuas_Completas_de_Mortalidade_2015/tabua_de_mortalidade_analise.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018.
19. ClinicalTrials.gov. Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib or Placebo After Failure of Standard Therapy, Bayer, 2012. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01103323?sect=X34156#evnt>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
20. VAN CUTSEM, E. et al, Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *The Oncologist* 2018;23:1–8.
21. FLEURENCE, R. L.; HOLLENBEAK, Christopher S. Rates and probabilities in economic modelling. *Pharmacoeconomics*, v. 25, n. 1, p. 3-6, 2007
22. DUCREUX, M. et al. Safety and effectiveness of regorafenib (REG) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice: An interim analysis (IA) from the prospective, observational CORRELATE study. In: *Gastrointestinal Cancers Symposium*, San Francisco, 2017.
23. BRASIL. Diretrizes metodológicas. Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde. Brasília, 2012. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf>. Acesso em: 07 ago. 2018.
24. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2014. Disponível em: <http://www.saude.sp.gov.br/resources/ses/perfil/gestor/homepage/outros-destaques/estimativa-de-incidencia-de-cancer-2014/estimativa_cancer_24042014.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2019.
25. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2016. Disponível em:

- <http://www.oncoguia.org.br/pub//10_advocacy/Estimativas_INCA.pdf>. Acesso em: 08 abr. 2019.
26. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2018. Disponível em: <<http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>>. Acesso em: 08 abr. 2019.
 27. Governo do Brasil. Crescimento populacional 2018. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/cidadania-e-justica/2017/08/populacao-brasileira-passa-de-207-7-milhoes-em-2017>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
 28. Fundação Oncocentro de São Paulo (FOSP). Sobrevida de pacientes com câncer no Estado de São Paulo: seis anos de seguimento pelo registro hospitalar de câncer, v. 5, 2009. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br:443/epidemiologia/docs/sobevida.pdf>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
 29. ZACHARAKIS, M. et al. Predictors of survival in stage IV metastatic colorectal cancer. *Anticancer research*, v. 30, n. 2, p. 653-660, 2010. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20332485>>. Acesso em: 07 ago. 2018.
 30. Agência Nacional de Saúde Complementar (ANS). Quantidade de beneficiários de planos privados de saúde. Ministério da Saúde, Brasília 2018. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol>>.
 31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) Estimativas de população publicadas no DOU. Tabelas de estimativas populacionais para os municípios e para as Unidades da Federação brasileiros em 01.07.2018. Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?=&t=resultados>>.
 32. TOURNIGAND, C. et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *Journal of Clinical Oncology*, v. 22, n. 2, p. 229-237, 2004.
 33. ABRAMS, T. A. et al. Chemotherapy usage patterns in a US-wide cohort of patients with metastatic colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, v. 106, n. 2, p. djt371, 2014.