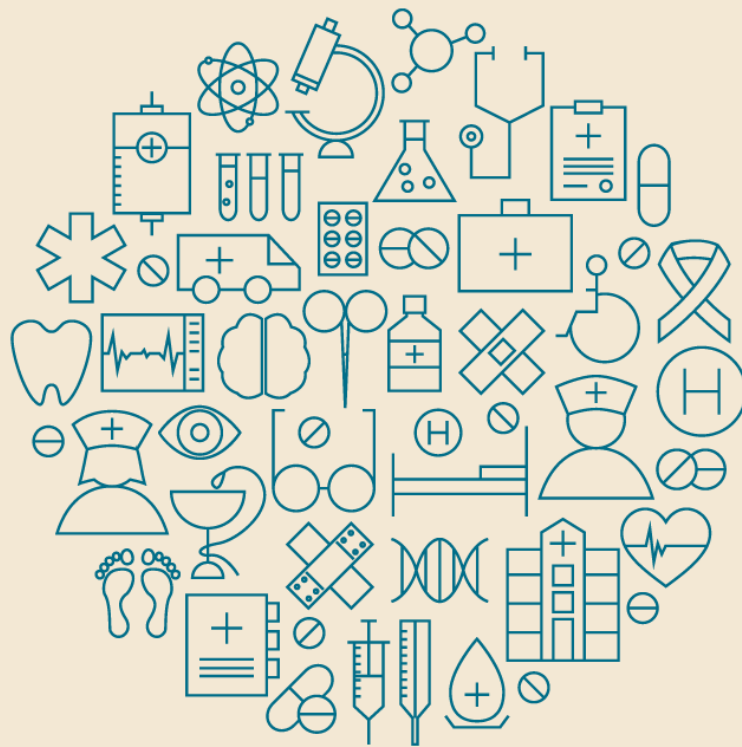


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Regorafenibe como segunda linha de tratamento para carcinoma hepatocelular



Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

Regorafenibe como segunda linha de tratamento para carcinoma hepatocelular

Elaborado por:

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Janeiro/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica	7
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	7
3.2. Tratamento recomendado.....	8
4. A Tecnologia	9
4.1. Descrição	9
4.2. Ficha técnica	9
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	11
5.2. Avaliação crítica da demanda	12
5.3. Resultados dos estudos incluídos	17
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	26
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	29
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	32
5.7. Implementação	33
5.8. Considerações finais.....	34
6. Referências	35

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (Página 5)

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (Página 10)

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do demandante (reproduzida em 15/01/2020) e as estratégias de busca propostas (Página 11)

Quadro 4. Estudos incluídos na revisão sistemática apresentada pelo proponente versus estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (Página 16)

Quadro 5. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 3 incluído [RESORCE] (Página 18)

Quadro 6. Resultados dos desfechos para os dois estudos incluídos e que possuem dados disponíveis (Página 23)

Quadro 7. Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE) (Página 25)

Quadro 8. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com regorafenibe e atendidos pela saúde suplementar (página 29).

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica (Página 15)

Figura 2. Gráfico da análise de impacto orçamentário (página 30)

Figura 3. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário (diagrama de Tornado) (página 31)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, COM DESCONTO (página 27)

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, SEM DESCONTO (página 27)

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado (página 29)

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário (página 30)

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo 3. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 4. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Anexo 5. Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do REGORAFENIBE PARA TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.55g7JOuPclFB*	9551008	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC

2. RESUMO EXECUTIVO

O documento submetido pelo proponente para análise não apresentava um resumo executivo. As informações abaixo foram extraídas pelo(a) autor(a) do relatório a partir do corpo do documento.

Tecnologia: Regorafenibe (Stivarga®)

Indicação: Carcinoma hepatocelular (CHC) com progressão após terapia com sorafenibe (segunda linha)

Introdução: informações da condição clínica e da tecnologia foram apresentadas nas páginas de 9 a 18 do documento submetido pelo proponente (9551008_558481-PTC.doc).

Pergunta: (P) Pacientes com CHC com progressão de doença pós-tratamento com sorafenibe; (I) Regorafenibe (Stivarga®); (C) placebo ou qualquer outro tratamento ativo; (O) Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, taxa de controle da doença, medidas de qualidade de vida e segurança.

Evidências científicas: Foi identificado um único estudo: um ensaio clínico randomizado de fase 3, com 573 participantes (estudo RESORCE), que comparou regorafenibe com placebo. Este estudo apresentou risco de viés moderado a baixo. Os resultados do RESORCE mostraram algum benefício do regorafenibe quanto à sobrevida global (aumento de 84 dias de sobrevida global; HR: 0,63; IC95%: 0,50-0,79), sobrevida livre de progressão (48 dias a mais com regorafenibe; HR: 0,46; IC95%: 0,37-0,56) e taxa de controle da doença (RR: 1,8; IC95%: 1,48- 2,22). Não foram observados benefícios para os desfechos qualidade de vida e mortalidade. O uso do regorafenibe se associou a maior risco de eventos adverso graves (grau 3 ou maior; RR: 2,74; IC95%: 1,98 - 3,89) e eventos adversos totais (RR: 1,625; IC95%: 1,52-1,64).

Avaliação econômica: O estudo de custo efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de 268.069,93 (com desconto) e de 244.755,10 (sem desconto) por ano de vida ganho com o uso do regorafenibe em comparação aos melhores cuidados em saúde, considerando a perspectiva da saúde suplementar e um horizonte temporal de 20 anos.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de regorafenibe foi de 41.082.285,50 em comparação com o cenário atual (melhores cuidados em saúde), em um horizonte temporal de cinco anos.

Experiência internacional: O NICE e o CADTH recomendaram o uso do regorafenibe como terapia de segunda linha para pacientes com CHC avançado e tratamento prévio com sorafenibe, classificação Child-Plugh A, ECOG 0-1, com a condição de que haja negociação de preço com o fabricante.

Considerações Finais: A inclusão de regorafenibe ao Rol da ANS representaria a primeira opção terapêutica, para além dos melhores cuidados em saúde, para pacientes com CHC avançado, irressuscável que apresentaram progressão após o uso de sorafenibe, atendidos no sistema de saúde suplementar brasileiro. As evidências sobre a efetividade e a segurança são baseadas em um único ensaio clínico, com 573 participantes, que mostrou pequeno acréscimo na sobrevida global (mediana de 84 dias) e na sobrevida livre de doença (mediana de 48 dias) (certeza da evidencia moderada a alta) para o regorafenibe quando comparado com o placebo para pacientes com as características descritas acima. Não houve benefício na qualidade de vida e o uso de regorafenibe se associou a maior risco de qualquer tipo de evento adverso e de eventos adversos graves (certeza da evidencia moderada a alta). A avaliação de custo efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de 268.069,93 por ano de vida ganho com o uso do regorafenibe em comparação aos melhores cuidados em saúde. Em cinco anos, o impacto orçamentário incremental com a disponibilização de regorafenibe foi de 41.082.285,50 em comparação com o cenário atual (melhores cuidados em saúde).

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 9 a 15 do documento submetido pelo proponente (9551008_558481-PTC.doc) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

3.2. Tratamento recomendado

(i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 15 a 18 do documento submetido pelo proponente (9551008_558481-PTC.doc)

(ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: no documento submetido pelo proponente (9551008_558481-PTC.doc) não foi identificada tecnologia comparadora no rol vigente.

(iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: não foi apresentado no documento submetido pelo proponente (9551008_558481-PTC.doc).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada nas páginas 18 a 20 do documento submetido pelo proponente (9551008_558481-PTC.doc)

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: Regorafenibe (Fonte: Registro Anvisa)

Nome comercial: Stivarga® (Fonte: Registro Anvisa)

Apresentação: STIVARGA® (regorafenibe) apresenta-se sob a forma de comprimido revestido e contém 40 mg da substância regorafenibe. A embalagem possui 3 frascos de plástico com 28 comprimidos cada (Fonte: Informada pelo proponente no documento 9551008_558481-PTC.doc). Na página do registro do medicamento na Anvisa foi identificada também a embalagem contendo um frasco com 28 comprimidos revestidos de 40 mg.

Detentor do registro: Bayer S.A (Fonte: Registro ANVISA)

Fabricante: Bayer AG BAYER AG – Kaiser Wilhelm Allee, 51368 – Leverkusen, Alemanha (Fonte: Registro ANVISA)

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado para o tratamento de pacientes adultos com: (a) tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe; (b) carcinoma hepatocelular (CHC) que tenha sido previamente tratado com sorafenibe, e que não possa ser removido com cirurgia; (c) câncer colorretal (CCR) metastático que tenha sido previamente tratado com, ou não seja considerado candidato para, as terapias disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR. (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

Indicação proposta pelo proponente: Pacientes adultos com carcinoma hepatocelular que tenham sido previamente tratados com sorafenibe (Fonte: transcrição do documento apresentado pelo proponente 9551008_558481-PTC.doc).

Posologia e forma de administração: A dose diária recomendada em adultos é de 4 comprimidos revestidos de Stivarga® (regorafenibe), contendo 40 mg cada, (160 mg de regorafenibe) ingeridos via oral, em uma única tomada, uma vez por dia durante 3 semanas seguido por 1 semana sem terapia. Este é um ciclo do tratamento de 4 semanas. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com água, após refeição leve (que contenha menos que 30% de gordura). (Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa).

Patente: Não identificada.

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes do medicamento Stivarga® (regorafenibe). Gravidez (categoria D). Não há dados para pacientes com insuficiência hepática Child-Pugh C (grave) e para doença renal em fase final é não recomendado sob estas condições. Não foram realizados estudos sobre o potencial carcinogênico de regorafenibe. [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

Precauções: Não foram realizados estudos específicos para fertilidade. Contudo, o potencial de regorafenibe para causar efeitos adversos na reprodução de homens e mulheres deve ser considerado. Mulheres em idade reprodutiva devem ser informadas que regorafenibe pode causar dano fetal. Mulheres em idade reprodutiva e homens devem garantir contracepção efetiva durante o tratamento e até 8 semanas após completar o tratamento. A amamentação deve ser descontinuada durante o tratamento com Stivarga® (regorafenibe) e por 2 semanas após a última dose. O regorafenibe pode causar dano no crescimento e desenvolvimento infantil [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa].

Eventos adversos: Stivarga® (regorafenibe) tem sido associado ao aumento de incidência de infecção, hemorragia, perfuração intestinal e fístula, isquemia cardíaca e infarto, síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível, hipertensão arterial, dificuldade de cicatrização, toxicidade dermatológica, [Fonte: transcrição da bula aprovada pela Anvisa]

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do REGORAFENIBE PARA TRATAMENTO DE SEGUNDA LINHA DO CARCINOMA HEPATOCELULAR, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**, e foi extraída do documento apresentado pelo proponente na página 21.

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

População	Pacientes com carcinoma hepatocelular com progressão de doença pós-tratamento com sorafenibe
Intervenção (tecnologia)	Regorafenibe (STIVARGA®) na dose inicial de 160 mg ao dia, durante 21 dias a cada ciclo de quatro semanas.
Comparação	Placebo ou qualquer outro tratamento ativo
Desfechos (outcomes)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, taxa de controle da doença, medidas de qualidade de vida e segurança
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais

Pergunta: O REGORAFENIBE é eficaz, seguro e custo-efetivo com tratamento de segunda linha em pacientes com CARCINOMA HEPATOCELULAR quando comparado ao placebo ou qualquer outro tratamento ativo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE, LILACS E CENTRAL, o proponente selecionou UMA referência a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos estudos (página 22):
 - Estudos clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais avaliando regorafenibe na dose inicial de 160 mg ao dia, durante 21 dias, a cada ciclo de quatro semanas, comparado a placebo ou a outra terapia ativa,

para o tratamento de pacientes com CHC após progressão durante o tratamento com sorafenibe;

- Os desfechos estudados deveriam incluir algum destes: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, duração do controle de doença, medidas de qualidade de vida e segurança;
 - Os estudos deveriam ter publicação em sua íntegra.
- Critério de exclusão de estudos: não apresentados formalmente pelo demandante.

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou a ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane [Higgins 2019], e os resultados estão apresentados no Quadro 4, página 37 do documento apresentado pelo demandante.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A avaliação crítica da demanda apresentada pelo proponente está apresentada como *checklist* no **ANEXO 1** e está detalhada a seguir.

Considerando a escassez de estudos e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de confirmar a sensibilidade da busca. Para isso, uma nova estratégia de busca (mais sensível) foi construída para as bases utilizadas pelo proponente (CENTRAL, LILACS e MEDLINE) e para mais duas fontes adicionais (Epistemonikos e ClinicalTrials.gov). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019].

O **Quadro 3** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 15/01/2020) e das estratégias de busca propostas com base nas recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente (reproduzida em 15/01/2020) e as estratégias de busca propostas (reproduzida em 16/01/2020).

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados	Estratégias de busca proposta	Resultados
CENTRAL	#1 regorafenib #2 hepatocellular #3 carcinoma #4 #1 AND #2 AND #3	61	#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Hepatocellular] explode all trees #2 "Liver Cell Carcinoma" OR "Liver Cancer, Adult" OR "Hepatoma" oR "Liver Cell Carcinomas" OR "Hepatocellular Carcinoma" OR "Cancer, Adult Liver" OR "Cell Carcinoma, Liver" OR "Adult Liver Cancer" OR "Adult Liver Cancers" OR "Hepatomas" OR "Liver Cell Carcinoma" OR "Adult; Carcinomas" OR "Liver Cell" OR "Hepatocellular Carcinomas" OR "Cancers, Adult Liver" OR "Carcinoma, Liver Cell" OR "Carcinomas, Hepatocellular" OR "Liver Cancers, Adult" OR "Cell Carcinomas, Liver" #3 #1 OR #2 #4 Regorafenib #5 Regorafenibe #6 "BAY73 4506" # 7 "BAY 73 4506" #8 Stivarga	62

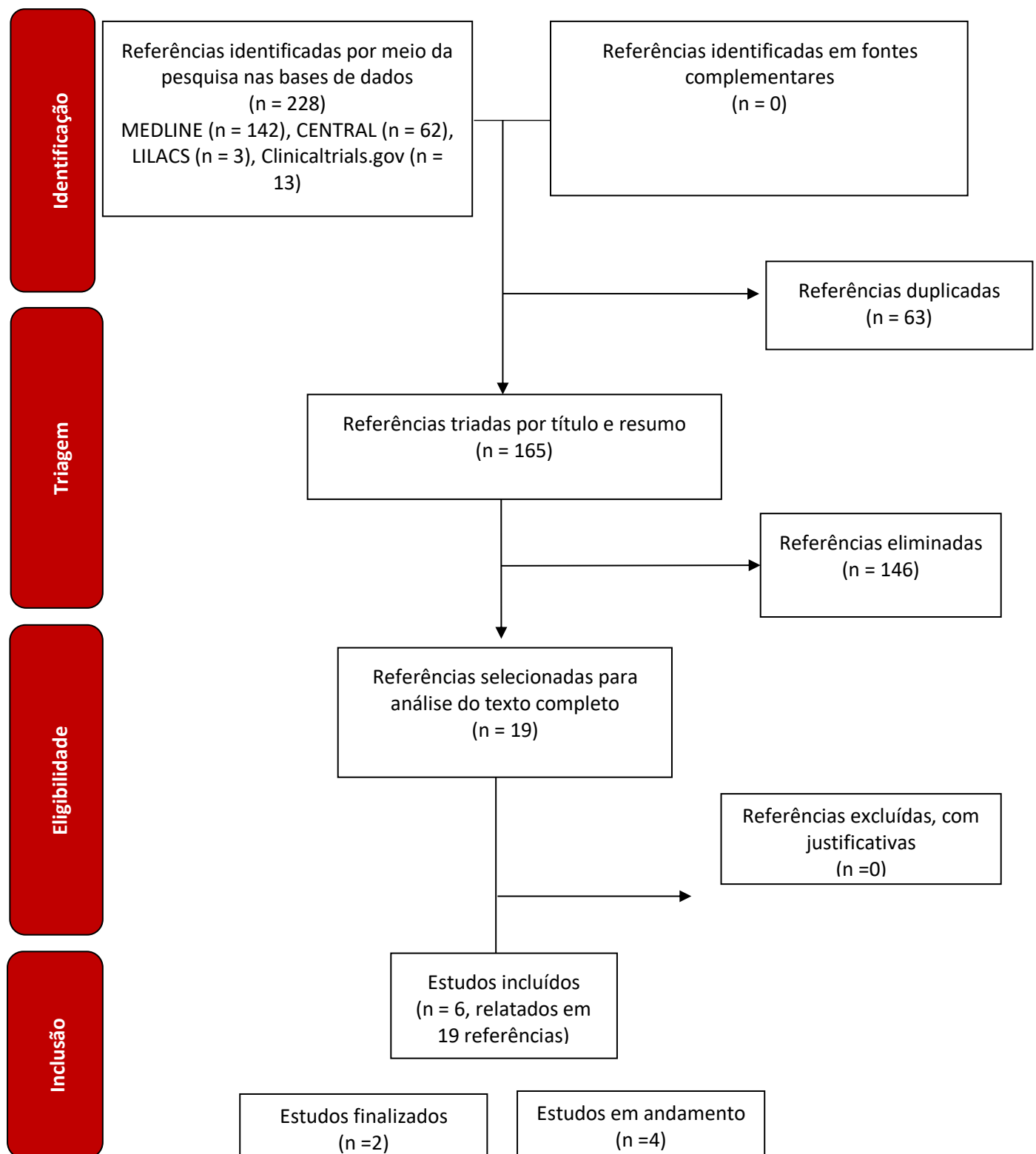
			#9 #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10 #3 AND #9	
ClinicalTri asl.gov	Não realizada	-	(Carcinoma, Hepatocellular) AND (Regorafenib OR Stivarga)	13
Epistemo nikos	Não realizada	-	(Carcinoma, Hepatocellular) AND (Regorafenib OR Stivarga)	11
LILACS	#1 regorafenibe	3	#1 (tw:(regorafenib OR regorafenibe))	3
MEDLINE	#1 regorafenib OR BAY 73- 4506 OR BAY73-4506 OR BAY- 73-4506 #2 Hepatocellular AND carcinoma #3 random* OR placebo OR clinical trial[ptyp] OR observational OR registry OR register OR real world OR prospect* OR retrospect* OR longitudinal OR cohort #4 #1 AND #2 AND #3	77	#1 ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR (Carcinoma, Hepatocellular) OR (Carcinomas, Hepatocellular) OR (Hepatocellular Carcinomas) OR (Liver Cell Carcinoma, Adult) OR (Liver Cancer, Adult) OR (Adult Liver Cancer) OR (Adult Liver Cancers) OR (Cancer, Adult Liver) OR (Cancers, Adult Liver) OR (Liver Cancers, Adult) OR (Liver Cell Carcinoma) OR (Carcinoma, Liver Cell) OR (Carcinomas, Liver Cell) OR (Cell Carcinoma, Liver) OR (Cell Carcinomas, Liver) OR (Liver Cell Carcinomas) OR (Hepatocellular Carcinoma) OR (Hepatoma) OR (Hepatomas) #2 ("regorafenib" [Supplementary Concept]) OR regorafenib OR Regorafenibe OR Stivarga OR "4-(4-(((4- chloro-3-	142

			(trifluoromethyl)phenyl)carbamoyl)amino)-3-fluorophenoxy)-n-methylpyridine-2-carboxamide" OR "BAY 73-4506" OR "BAY73-4506" OR "BAY-73-4506" #3 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]) #4 (risk*[Title/Abstract] OR risk*[MeSH:noexp] OR risk*[MeSH:noexp] OR cohort studies[MeSH Terms] OR group[Text Word] OR groups[Text Word] OR grouped [Text Word]) #5 #3 OR #4 #6 #5 AND #1 AND #2	
--	--	--	---	--

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos de acordo os MESMOS critérios de elegibilidade apresentados pelo proponente.

A seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

Figura1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica



Com base na pergunta PICO estruturada apresentada no **Quadro 2**, o proponente incluiu apenas uma referência, que relatava o único ensaio clínico randomizado identificado, o estudo RESORCE. No entanto, o estudo RESORCE foi relatado em outras 12 referências identificadas pela nova busca realizada no presente relatório, e que apresentavam resultados primários ou análises de subgrupo ou pós-hoc deste mesmo estudo.

Com base no PICO apresentado pelo proponente, assumindo limite para data de 04/05/2019 (conforme *template* do projeto), sem limite para *status* ou idioma da publicação, e utilizando estratégias de busca mais sensíveis, este relatório de avaliação crítica identificou SEIS estudos, relatados por 19 referências: dois estudos finalizados com dados publicados [RESORCE; Bolondi 2011] e quatro estudos em andamento [JPRN-UMIN000029648; NCT03644511; NCT03289273; NCT0389071]. O **Quadro 4** apresenta a comparação entre os estudos incluídos pelo proponente e no presente relatório de análise crítica, considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação de estudos.

Quadro 4. Estudos/referências incluídos na revisão sistemática apresentava pelo proponente *versus* estudos incluídos neste relatório de avaliação crítica (considerando a data limite de 04/05/2019 para a publicação).

	Estudo [referências]	Inclusão pelo proponente	Inclusão no relatório de avaliação crítica
1	JPRN-UMIN000029648	Não	Sim
2	NCT01003015, Bolondi 2011	Não	Sim
3	NCT03644511	Não	Sim
4	NCT03289273	Não	Sim
5	NCT03890731	Não	Sim
6	RESORCE		
	Bruix 2017a	Sim	Sim
	Bruix 2016a, Bruix 2016b, Bruix 2017b, EUCTR2012-003649-14-HU, Finn 2018, Galle 2017a, Galle 2017b, Han 2017, Merle 2017, NCT01774344, Solms 2017, Waldschmidt 2018, Waldschmidt 2019	Não	Sim

O **ANEXO 2** descreve as principais características dos seis estudos incluídos nesta análise crítica.

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou a ferramenta proposta pela Colaboração Cochrane [Higgins 2019], e os resultados estão apresentados no Quadro 4, página 37 do documento apresentado pelo demandante. Os domínios ‘mascaramento de equipe/participantes’, ‘mascaramento de avaliadores de desfechos’ e ‘dados incompletos’ não foram avaliados em nível de desfecho como recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

A avaliação do risco de viés do estudo RESORCE foi reaplicada nesta análise crítica e a avaliação bem como a justificativa para cada julgamento estão apresentadas no **Quadro 5**. Apesar de não recomendado que seja feito um julgamento geral do risco de viés do estudo, considerando os julgamentos de cada domínio, podemos assumir que o risco de viés do estudo RESORCE é de moderado a baixo.

A avaliação do risco de viés do segundo estudo finalizado não foi realizada com a Tabela de Risco de Viés por se tratar de um resumo de congresso apresentando um estudo não randomizado (estudo clínico fase 2 sem grupo comparador) [Bolondi 2011].

Quadro 5. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico fase 3 incluído [RESORCE].

Domínio	Risco de viés	Justificativa para o julgamento
Geração da sequência de alocação	Baixo	<p>Texto: “<i>Patients were randomly assigned (2:1) to regorafenib or placebo using a computer-generated randomisation list prepared by the funder</i>”</p> <p>Comentário: o método de geração foi descrito e parece adequado</p>
Sigilo de alocação	Baixo	<p>Texto: “<i>The randomisation number for each patient was assigned based on information obtained from the interactive voice-response system</i>”</p> <p>Comentário: o método para preservar o sigilo de alocação foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p>

Sobrevida global		Comentário: o método foi descrito e parece adequado
Mascaramento participantes e equipe – Tempo para progressão	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe –Sobrevida livre de progressão	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe – Taxa de resposta objetiva	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe – Taxa de controle da doença	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe – Qualidade de vida	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe – Eventos adversos graves	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe –Outros eventos adversos	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe – Mortalidade por todas as causas	Baixo	<p>Texto: “<i>Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo</i>”</p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>

Mascaramento avaliadores do desfechos Sobrevida global	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento avaliadores do desfechos – Tempo para progressão	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento avaliadores do desfechos – Sobrevida livre de progressão	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento avaliadores do desfechos – Taxa de resposta objetiva	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento avaliadores do desfechos – Taxa de controle da doença	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento avaliadores do desfechos – Qualidade de vida	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento avaliadores do desfechos – Eventos adversos graves	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p> <p>Comentário: o método foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento avaliadores do	Baixo	<p>Texto: <i>"Tablets with identical appearance were used for regorafenib and placebo". "Investigators, patients, and the funder were masked to treatment assignment."</i></p>

desfechos –Outros eventos adversos		Comentário: o método foi descrito e parece adequado
Dados incompletos de desfechos Mortalidade por todas as causas	Incerto	C Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos Sobrevida global	Incerto	Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos Tempo para progressão	Incerto	Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos Sobrevida livre de progressão	Incerto	Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos Taxa de resposta objetiva	Incerto	Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.

Dados incompletos de desfechos Taxa de controle da doença	Incerto	Comentário. A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos – Qualidade de vida	Incerto	Comentário. A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos – Eventos adversos graves	Incerto	Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos – Outros eventos adversos	Incerto	Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Dados incompletos de desfechos – Mortalidade por todas as causas	Incerto	Comentário: A taxa de descontinuidade de tratamento nos dois grupos foi elevada: 309/379 no grupo regorafenibe e 183/194. Foi utilizada análise por intenção de tratar, mas o método usado para imputação de dados faltantes não foi especificado nem no registro do estudo do clinicaltrials e nem na publicação principal.
Relato seletivo	Baixo	Comentário: Todos os desfechos planejados no protocolo foram relatados (NCT01774344).
Outras fontes de viés	Incerto	Texto: “The funder (Bayer) provided the study drug and worked with the principal investigator (JB) and the study steering committee to design the study. Data collection

		<p><i>and interpretation, and preparation of this report, were done by the investigators and the funder. Statistical analyses were performed by the funder. All authors reviewed this report and approved the submission for publication, had full access to the data, and vouch for the completeness and accuracy of the data and adherence of the study to the protocol. The funder funded writing assistance”.</i></p> <p>Comentário: o estudo foi planejado, conduzido e analisado pelo fabricante do medicamento.</p>
--	--	--

5.3. Resultados dos estudos incluídos

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: sobrevida global, sobrevida livre progressão, tempo para progressão, taxa de resposta objetiva, qualidade de vida e eventos adversos (graves, totais e mortalidade). O **Quadro 6** apresenta os resultados dos desfechos para os dois estudos incluídos e que possuem dados disponíveis [RESORCE; Bolondi 2011], lembrando da data de limite de inclusão de estudos de 04/05/2020.

Quadro 6. Resultados dos desfechos para os dois estudos incluídos e que possuem dados disponíveis [RESORCE; Bolondi 2011]

Desfecho/Estudo	RESORCE (estudo clínico fase 3)	Bolondi 2011 (estudo clínico fase 2)
Sobrevida global	HR: 0,63 (IC95%: 0,50-0,79) <i>84 dias a mais com regorafenibe</i>	NR
Sobrevida livre progressão	HR: 0,46 (IC95%: 0,37-0,56) <i>48 dias a mais com regorafenibe</i>	NA
Tempo para progressão	-	127 dias (média)
Taxa de resposta parcial	RR: 2,41 (IC95%: 1,12-5,58)* regorafenibe 10% (38/379) versus placebo 4% (8/194)	3% (1/36)
Taxa de resposta completa	RR: não estimável	NA

	regorafenibe 0,5% (2/379) <i>versus</i> placebo 0%	
Taxa de controle da doença	RR: 1,8 (IC95%: 1,48- 2,22)* regorafenibe 65% (247/379) <i>versus</i> placebo 36% (70/194)	69% (25/36)
Qualidade de vida (EQ-5D)	Diferença de Médias: -0,01 (IC95%: -0,03 a 0,02) regorafenibe escore médio 0,6 (0,75 - 0, 78) <i>versus</i> placebo 0,77 (0,75 – 0,79)	NA
Eventos adversos graves (grau 3 ou maior)	RR: 2,74 (IC95%: 1,98 - 3,89)* regorafenibe 50% (187/347) <i>versus</i> placebo 19,6% (32/163)	NR
Eventos adversos totais	RR: 1,625 (IC95%: 1,52-1,64)* regorafenibe 92,5% (346/347) <i>versus</i> placebo 61,3% (100/163)	20% (7/36)
Mortalidade	RR: 0,67 (IC95%: 0,45-1,01)* regorafenibe 13% (50/379) <i>versus</i> placebo 19,5% (38/194)	NR

EQ-5D: EuroQol- 5 Dimension; HR: Hazard ratio (razão de riscos); IC95%: Intervalo de confiança de 95%; NA: não avaliada; NR: não relatada; RR: Risco Relativo.* Cálculo estimado em www.statpages.org/ctab2x2.html.

O corpo final das evidências sobre eficácia identificadas fica restrito aos resultados de um único ensaio clínico randomizado de fase 3 [RESORCE]. O corpo final das evidências sobre segurança inclui além deste estudo, um estudo clínico de fase 2 [Bolondi 2011]. Deste modo, a síntese dos resultados se limita à descrição dos estudos identificados (síntese qualitativa), uma vez que metanálises (sínteses quantitativas) não foram realizadas.

Avaliação da certeza no corpo final das evidências

Para esta avaliação foi seguida a metodologia GRADE [Guyatt 2008] utilizando a plataforma GRADEpro GDT [GRADEpro GDT 2015]. O sumário com a certeza da evidência para cada desfecho está apresentada no **Quadro 7**.

Quadro 7. Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza no corpo da evidência (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com Regorafenibe			
Sobrevida global		Baixo	HR 0.63 (0.50 para 0.79) □	573 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
	0 por 100	NaN por 100 (NaN para NaN)			
Sobrevida livre de progressão		Baixo	HR 0.46 (0.37 para 0.56) □	573 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
	0 por 100	NaN por 100 (NaN para NaN)			
Taxa de resposta parcial avaliado com: mRECIST critéria / RECIST 1.1		10 por 100 (5 para 23)	RR 2.41 (1.12 para 5.58)	573 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
	4 por 100				
Taxa de resposta completa (mRECIST critéria / RECIST 1.1)		0 por 100 (0 para 0)	não estimável	573 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
	1 por 100				
Taxa de controle da doença		65 por 100 (53 para 80)	RR 1.80 (1.48 para 2.22)	573 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
	36 por 100				

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza no corpo da evidência (GRADE)
	Risco com placebo	Risco com Regorafenibe			
Qualidade de vida avaliado com: EQ-5D	A média qualidade de vida foi 0.77 pontos	mean 0.01 pontos menor (0.03 menor para 0.02 mais alto)	-	(1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Eventos adversos graves (grau 3 ou maior) avaliado com: Numero de participantes com pelo menos 1 evento	20 por 100	54 por 100 (39 para 76)	RR 2.74 (1.98 para 3.89)	510 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a
Evento adverso total avaliado com: Número de participantes com pelo menos 1 evento	61 por 100	99 por 100 (93 para 100)	RR 1.62 (1.52 para 1.64)	510 (1 ECR)	⊕⊕⊕⊕ ALTA
Mortalidade	20 por 100	13 por 100 (9 para 20)	RR 0.67 (0.45 para 1.01)	573 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a

Recomendação de agências de ATS mundiais

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

O NICE recomenda o uso do regorafenibe como terapia de segunda linha para pacientes com CHC avançado não ressecável e tratamento prévio com sorafenibe, classificação Child-Plugh A, ECOG 0-1, com a condição de que haja negociação de preço com o fabricante. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta555/chapter/1-Recommendations>)

- A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

O CADTH recomenda o uso do regorafenibe como terapia de segunda linha para pacientes com CHC avançado não ressecável e tratamento prévio com sorafenibe, com a condição de que níveis aceitáveis de custo-efetividade sejam alcançados. <https://www.cadth.ca/stivarga-unresectable-hepatocellular-carcinoma-hcc-details>

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)

Até a presente data não foi identificado, no website da Conitec, um documento de avaliação da incorporação do regorafenibe no SUS.

5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: modelagem *partitioned survival analysis (PartSA)*, utilizando o Microsoft Excel®, considerando três estados de transição (progressão, em progressão, morte), com estimativas diretas a partir dos dados de sobrevivência.
- Perspectiva: saúde suplementar
- Horizonte temporal: 20 anos (caso-base)
- População-alvo: paciente em 2ª linha de tratamento para carcinoma hepatocelular avançado não ressecável, com progressão confirmada após o uso de sorafenibe, classificação Child-Plugh A e *status* ECOG 0-1.

- Comparador: placebo (dois braços receberam cuidados gerais), uma vez que não há medicamento ativo aprovado no Brasil e disponível para a população estudada.
- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade: anos de vida ganhos (sobrevida global), a partir dos resultados apresentados pelo único ensaio clínico randomizado existente até o momento (número de pacientes considerados vivos nas curvas de sobrevida global utilizadas no modelo- estudo RESORCE)
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos (medicamento, exames, profissionais médicos, hospitalizações e atendimentos ambulatoriais), que foram estimados por especialista de oncologia, o que poderia adicionar alguma subjetividade ao modelo.
- Custos: estimados a partir das tabelas da CBHPM 5ª edição (2008), SIMPRO (abril/2018), CMED (maio/2018) e SINDHOSPE (2016).

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) apresentada nas **Tabelas 1 e 2**.

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, COM DESCONTO

Item	Efetividade (anos de vida ganhos)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Regorafenibe	1,33	0,43	180.310,10	115.270,07	268.069,93
Placebo	0,90		65.040,03		

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, SEM DESCONTO

Item	Efetividade (anos de vida ganhos)	Diferença de efetividade	Custo (reais)	Diferença de custo	RCEI
Regorafenibe	1,44	0,50	190.374,14	122.377,55	244.755,10
Placebo	0,94		67.996,59		

As RCEI apresentadas pelos proponentes (com desconto: R\$ 266.432,35 e com desconto R\$ 242.986,97) apresentam valores um pouco diferentes das RCEI calculadas nesta análise crítica. No entanto, isso parece ser um erro de cálculo final ou de digitação do proponente, uma vez que os numeradores e o denominadores estão corretos.

5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

A análise de impacto orçamentário (AIO) apresentada pelo proponente no documento é precedida de uma repetição da avaliação de custo-efetividade apresentada em outro documento. A AIO propriamente dita inicia-se na página 21 e foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento em segunda linha do CHC
- 2) Modelo: desenvolvido em Microsoft Excel para simular o impacto financeiro da introdução do regorafenibe no mercado de saúde privado.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação
 - Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado;
 - Cenário projetado (B): simula o reembolso do regorafenibe para o tratamento em segunda linha do CHC utilizando diferentes valores de participação de mercado (participação progressiva)
- 6) Comparador: tratamento de suporte (melhor cuidado em saúde)

- 7) Participação no mercado: o proponente assumiu que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam o apenas o tratamento de suporte. Para o cenário projetado, o proponente assumiu que o regorafenibe estará disponível gradualmente a toda a população elegível após cinco anos. No entanto, é importante pontuar que a participação no mercado pode não atingir 100% pois entre o momento de prescrição e início do tratamento, alguns pacientes podem se tornar inelegíveis ao tratamento com regorafenibe (redução de desempenho clínico ou deterioração da função hepática, etc). A **Tabela 3** apresenta a progressão estimada de participação no mercado.

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado.

Cenário A – atual	2020	2021	2022	2023	2024
Regorafenibe + BSC	0%	0%	0%	0%	0%
BSC	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	2020	2021	2022	2023	2024
Regorafenibe + BSC	70%	80%	90%	100%	100%
BSC	30%	20%	10%	0%	0%

- 8) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento CHC com regorafenibe foi realizada a partir da abordagem epidemiológica e todas as fontes foram referenciadas e um fluxograma apresentado. O **Quadro 8** apresenta a estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com regorafenibe entre os anos 2020 e 2024, atendidos pela saúde suplementar.

Quadro 8. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento com regorafenibe, atendidos pela saúde suplementar.

Ano	Total
2020	91
2021	91
2022	92

2023	92
2024	93

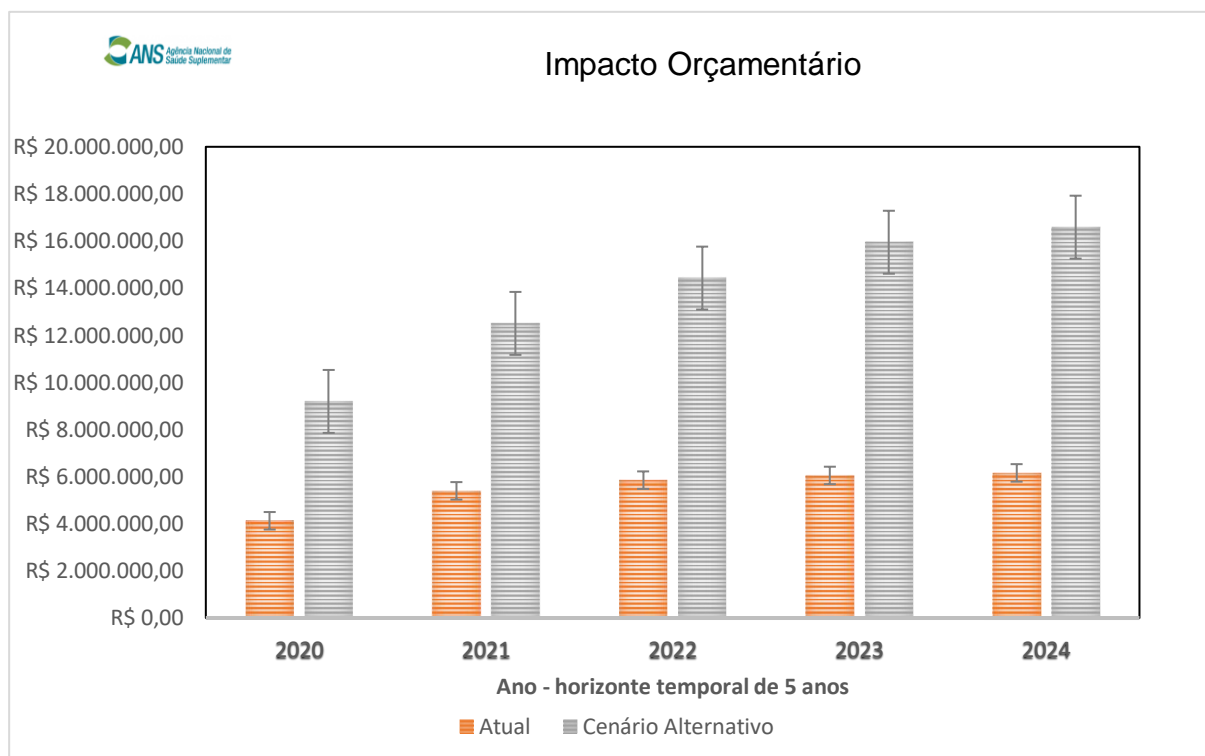
- 9) Custos considerados: custos e fontes detalhados no documento suplementar apresentado pelo proponente. Os custos foram calculados usando como referência as tabelas da CBHPM 5ª edição (2008), SIMPRO (abril/2018), CMED (maio/2018) e SINDHOSPE (2016).

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada e reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados na **Tabela 4 e na Figura2**.

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário

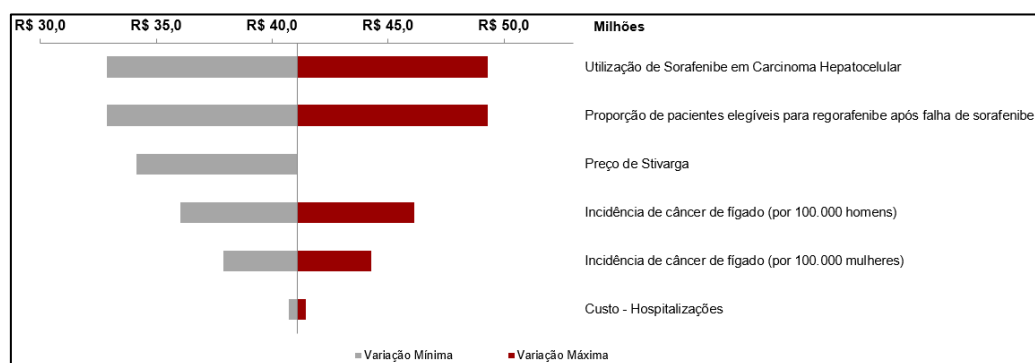
Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado com regorafenibe	Impacto orçamentário incremental
2020	4.127.436,04	9.193.742,33	5.066.306,29
2021	5.397.022,75	12.505.760,55	7.108.737,80
2022	5.851.050,25	14.428.155,72	8.577.105,47
2023	6.050.411,12	15.949.765,70	9.899.354,58
2024	6.159.269,22	16.590.050,58	10.430.781,36
Total	27.585.189,38	68.667.474,88	41.082.285,50

Figura 2. Gráfico da análise de impacto orçamentário



A análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário foi realizada considerando variações nos seguintes parâmetros: proporção de pacientes elegíveis, incidência de carcinoma hepatocelular entre homens, incidência de carcinoma hepatocelular entre mulheres e custos da hospitalização. O impacto orçamentário incremental em cinco anos variou de R\$ 32.865.828,40 a R\$ 49.298.742,60 (**Figura 3**).

Figura 3. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário (diagrama de Tornado)



5.6. Avaliação por outras agências de ATS

- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE).*

O NICE recomenda o uso do regorafenibe como terapia de segunda linha para pacientes com CHC avançado não ressecável e tratamento prévio com sorafenibe, classificação Child-Plugh A, ECOG 0-1, com a condição de que haja negociação de preço com o fabricante. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta555/chapter/1-Recommendations>)

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

O CADTH recomenda o uso do regorafenibe como terapia de segunda linha para pacientes com CHC avançado não ressecável e tratamento prévio com sorafenibe, com a condição de que níveis aceitáveis de custo-efetividade sejam alcançados. <https://www.cadth.ca/stivarga-unresectable-hepatocellular-carcinoma-hcc-details>

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)

Até a presente data não foi identificado, no website da Conitec, um documento de avaliação da incorporação do regorafenibe no SUS.

5.7. Implementação

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos. É razoável considerar que a incorporação do uso do regorafenibe para o subgrupo de pacientes especificado (segunda linha, progressão após uso de sorafenibe, Child A, ECOG 0-1) pode aumentar a probabilidade do uso *off-label* do regorafenibe para outros subgrupos (como tratamento de primeira linha, por exemplo).

5.8. Considerações finais

Esta análise crítica identificou dois estudos com resultados divulgados: um ensaio clínico fase 2 e um estudo de fase 2 (sem comparador), ambos financiados pelo fabricante. O ensaio clínico, com 573 participantes, mostrou pequeno benefício na sobrevida global (mediana de 84 dias) e sobrevida livre de doença (mediana de 48 dias) (certeza da evidencia moderada a alta) para o regorafenibe quando comparado com o placebo para adultos com carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável sob as seguintes condições: ausência de resposta a tratamento prévio com sorafenibe, classificação BCLC C ou B, classificação Child-Pugh A, ECOG 0-1, função medular e orgânica adequada e expectativa de vida de pelo menos três meses. Não houve benefício com relação a qualidade de vida. Para pacientes com carcinoma hepatocelular em condições diferentes, os achados podem não ser reproduzíveis. O uso de regorafenibe se associou a maior risco de qualquer tipo de evento adverso e de eventos adversos graves (certeza da evidencia moderada a alta). Avaliação de custo efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de 268.069,93 (com desconto) e de 244.755,10 (sem desconto) por ano de vida ganho com o uso do regorafenibe em comparação aos melhores cuidados de suporte. O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização de regorafenibe foi de 41.082.285,50 em comparação com o cenário atual (melhores cuidados em saúde), em um horizonte temporal de cinco anos.

6. REFERÊNCIAS

Bolondi L, Tak WY, Gasbarrini A, et al. Phase II safety study of the oral multikinase inhibitor regorafenib (BAY 73-4506) as second-line therapy in patients with hepatocellular carcinoma. *Eur. J. Cancer*. 2011;47:S464.

Bruix, J, Merle P, Granito, A, et al. Efficacy, safety, and health-related quality of life (HRQoL) of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, double-blind phase 3 RESORCE trial. *Annals of oncology*. 2016;27(0):pp. [Bruix 2016a]

Bruix, J, Merle P, Granito, A, et al. Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. *Annals of oncology*. 2016;27: ii140-ii141 [Bruix 2016b]

Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, et al; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32453-9. Epub 2016 Dec 6. [Bruix 2017a]

Bruix J, Phillippe M, Granito A, et al. O-009 Updated overall survival (OS) analysis from the international, phase 3, randomized, placebo-controlled RESORCE trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) who progressed on sorafenib treatment. *Annals of Oncology*. 2017; 28(suppl_3): S162.. DOI: 10.1093/annonc/mdx262.008. [Bruix 2017b]

EUCTR2012-003649-14-HU. A randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter phase III study of regorafenib in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) after sorafenib – RESORCE. Disponível em: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-003649-14-HU>. Acessado em 15 de janeiro de 2020.

Finn RS, Merle P, Granito A, et al. Outcomes of sequential treatment with sorafenib followed by regorafenib for HCC: Additional analyses from the phase III RESORCE trial. *Hepatol*. 2018;69(2):353-358. doi: 10.1016/j.jhep.2018.04.010.

Galle P, Merle P, Granito A, et al. Survival by pattern of tumor progression during prior sorafenib (SOR) treatment in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) in the phase III RESORCE trial comparing

second-line treatment with regorafenib (REG) or placebo. Zeitschrift fur gastroenterologie.2017;55(8):pp. [Galle 2017a]

Galle P, Finn RS, Merle P, et al. Outcomes with sorafenib (SOR) followed by regorafenib (REG) or placebo (PBO) for hepatocellular carcinoma (HCC): results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. Zeitschrift fur gastroenterologie.2017;55(8); pp. [Galle 2017b]

GRADEpro GDT 2015. Hamilton (ON): McMaster University 2015 (developed by Evidence Prime). GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Computer program]. Disponível em: grade.pro.org.

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed). 2008;336(7650):924-6.

Han G, Qin S, Song T, et al. Efficacy and safety of regorafenib (REG) versus placebo (PBO) in Chinese patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib (SOR): subgroup analysis of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. Hepatology international.2017;11(1):S9-s10.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.

JPRN-UMIN000029648. Portal hemodynamic effects of regorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study. Disponível em: <http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029648>. Acessado em 15 de janeiro de 2020.

Merle P, Granito A, Huang YH, Time course of treatment-emergent adverse events (teaes) in the randomized, controlled phase 3 resorce trial of regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma progressing on sorafenib treatment. Hepatology (baltimore, md.).2017; 66:726a.

NCT01003015. Safety Study of BAY73-4506 in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01003015?term=regorafenib&cond=Carcinoma%2C+Hepatocellular&draw=2&rank=5>. Acessado em 15 de janeiro de 2020.

NCT01774344. Study of Regorafenib After Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01774344>. Acessado em 15 de janeiro de 2020.

NCT03644511. Use of Sorafenib and/or Regorafenib in Liver Cancer (Hepatocellular Carcinoma) Subsequent to Another Systemic First-line Treatment. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03644511>. Acessado em 15 de janeiro de 2020.

NCT03289273. Study to Evaluate, Under Real-world Practice Conditions, the Safety and Effectiveness of Regorafenib in Patients Diagnosed With Unresectable Hepatocellular Carcinoma (uHCC). Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03289273?term=regorafenib&cond=Carcinoma%2C+Hepatocellular&draw=2&rank=8>. Acessado em 15 de janeiro de 2020.

NCT03890731. A Clinical Study of Regorafenib in Participants Who Have Been Treated in Previous Bayer-sponsored Regorafenib Studies That Have Been Completed. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03890731?term=regorafenib&cond=Carcinoma%2C+Hepatocellular&draw=2&rank=13>. Acessado em 15 de janeiro de 2020.

Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, et al. Initial experiences with sorafenib and regorafenib sequential therapies in Japanese patients with advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology international. Conference: 27th asian pacific association for the study of the liver, APASL 2018. India. 2018;12(2):S403.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016;5(1):210.

Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017;358:j4008.

Solms A, Reinecke I, Fiala-Buskies S, et al. xposure-response relationship of regorafenib efficacy in patients with hepatocellular carcinoma. European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences.2017;109: S149-S153.

Waldschmidt D, Merle P, Granito A, et al. Hand-foot skin reaction (HFSR) and overall survival (OS) in the phase 3 RESORCE trial of regorafenib for treatment of hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib. *Oncology research and treatment*. 2018; 4:281.

Waldschmidt D, Granito A, Merle P, et al. Overall Survival (OS) Update: 2-year follow-up from the phase-3 RESORCE trial of Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on Sorafenib. *Journal: Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2019;57(9):e265.

Anexo 1. Análise de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: (inserir o título)

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Título e resumo							
Título	1	Identifica o relato como revisão sistemática, metanálise ou ambos.	x				capa
Resumo estruturado	2	Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática.		x			-
Introdução							
Fundamentação	3	Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências.	x				17
Objetivos	4	Estrutura a questão no formato PICO.	x				21
Métodos							
Protocolo e registro	5	Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo.		x			-

CrITÉrios de elegibilidade	6	Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional.		x			-
Fonte de informação	7	Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores.			x		-
Busca	8	Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade.			x		-
Seleção dos estudos	9	Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos.			x		22
Processo de coleta e dados	10	Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).		x			-
Dados coletados	11	Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.		x			-
Risco de viés nos estudos individuais	12	Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises.			x		23
Medidas de efeito	13	Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.).		x			-
Síntese dos resultados	14	Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada metanálise.		x			-
Risco de viés entre os estudos	15	Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho).		x			-

Análises adicionais	16	Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo.		x			-
Resultados							
Seleção dos estudos	17	Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo.	x				24
Características dos estudos	18	Apresenta, para cada estudo, o tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações.	x				25
Risco de viés entre os estudos	19	Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho.			x		37
Resultados dos estudos individuais	20	Apresenta para todos os desfechos considerados (benefícios e danos) as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (Forest plot).	x				28-36
Síntese dos resultados	21	Apresenta resultados para cada metanálise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.				x	-
Risco de viés nos estudos	22	Apresenta resultados de qualquer risco de viés.			x		37
Análises adicionais	23	Fornecer resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão).				x	-
Discussão							
Sumário da evidência	24	Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).		x			-

Limitações	25	Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação).		x			-
Conclusões	26	Fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.		x			-
Outros							
Conflito de interesse	27	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	28	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.			x		4-43

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Revisão Sistemática e Metanálise de Ensaios Clínicos Randomizados. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Não apresenta um resumo executivo estruturado.
5	Não	Não indica se existe um protocolo da revisão (publicado como artigo, disponível em página da web ou registrado no PROSPERO).
6	Não	Não especifica os desenhos de estudos elegíveis, utilizando termos amplos como 'estudos clínicos não randomizados' e 'estudos observacionais'. Não é possível saber se estudos observacionais não comparativos, por exemplo, seriam elegíveis. Não fornece o racional para considerar também os estudos clínicos não randomizados ou observacionais.

		<p>Alguns critérios de inclusão utilizados não são recomendados para uma revisão sistemática, entre eles:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Uso de desfechos como critério de inclusão de estudos – altamente não recomendado. ○ Limite para status da publicação (os autores incluíam apenas estudos publicados em sua íntegra).
7		<p>O demandante se propõe a desenvolver uma revisão sistemática. No entanto não segue as recomendações do AMSTAR-2 [Shea 2017] e do Cochrane Handbook [Higgins 2019] para a identificação das evidências:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Foram buscados estudos em apenas 3 bases de dados (MEDLINE, CENTRAL e LILACS) • Não há busca em literatura cinzenta, bases de registros de ensaios clínicos (clinicaltrials.gov e ICTRP-WHO, por exemplo), busca manual em anais de congresso, lista de referências de estudos relevantes, websites da indústria fabricante • Não há menção de especialistas e busca manual de estudos não publicados ou ainda em andamento. • Foi imposto limitação de inclusão apenas para estudos publicados na íntegra – desconsiderando resumos de congressos. <p>A data na qual as buscas foram realizadas não foi identificada no documento.</p>
8	Parcial	<p>MEDLINE</p> <ul style="list-style-type: none"> • A estratégia de busca apresentada pelo demandante (abaixo) foi rodada novamente em 14/01/2019 e foram identificadas 77 referências no MEDLINE (versus 25 referências identificadas pelo demandante em data não especificada) • A estratégia de busca acima, utilizada pelo demandante, não inclui o vocabulário controlado MeSH. • A estratégia de busca não utilizou filtros validados para desenhos de estudo de interesse.
9	Parcial	<p>Apresenta o fluxograma do processo de seleção, mas usa como unidade de inclusão o artigo, e não o estudo. O estudo incluído (RESORCE) tem pelo menos 40 artigos relatando seus resultados ou análises <i>pos-hoc</i>. O demandante não incluiu estes artigos.</p>

10	Não	Não descreve o método de extração de dados (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências).
11	Não	Não lista e não define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas.
12	Parcial	<p>Apresenta a ferramenta usada para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, mas não insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e não define como esta informação será usada nas análises.</p> <p>Não define ferramentas que seriam usadas para avaliação de risco de viés de estudos não randomizados e comparativos observacionais, considerando que tais estudos eram elegíveis para a inclusão (exemplos de ferramentas: ROBINS-I, NewCastle-Ottawa e Dows & Black).</p>
13	Não	Não define as medidas utilizadas para estimar o tamanho do efeito (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.).
14	Não	Não descreve os métodos planejados para a síntese quantitativa. Esses itens devem fazer parte dos métodos planejados, mesmo que não seja possível realizar metanálises ao final da revisão.
15	Não	Não planeja ou especifica qualquer avaliação de risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, viés de relato de desfecho). Esses itens devem fazer parte dos métodos planejados, mesmo que não seja possível realizar metanálises ao final da revisão.
16	Não	Não descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo. Esses itens devem fazer parte dos métodos planejados, mesmo que não seja possível realizar metanálises ao final da revisão.
19	Parcial	<p>O demandante apresenta os resultados da avaliação de risco de viés em uma tabela, mas não há justificativas para os julgamentos assumidos.</p> <p>Não está claro se a avaliação do risco de viés foi realizada por dois pesquisadores de modo independente e nem como as divergências entre eles foi resolvida.</p>

		O risco de viés não foi avaliado a nível de desfecho para os domínios cegamento da equipe/participantes, cegamento de avaliadores de desfechos e dados incompletos dos desfechos
22	Parcial	Idem item 19
24	Não	Não há seção 'Discussão'. Não sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; não considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros).
25	Não	Não aponta as limitações do estudo e seu impacto na conclusão da revisão sistemática
26	Não	Não fornece uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras.
27	Não	Não há declaração de qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.
28	Parcial	<p>Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.</p> <p>No entanto, algumas referências poderiam ter sido usadas e seguidas para a metodologia, incluindo o AMSTAR-2, PRISMA, e ferramentas para risco de viés de estudos não randomizados e comparativos observacionais (ROBINS-I, NewCastle-Ottawa e Dows & Black).</p> <p>A referência citada para o Cochrane handbook está desatualizada e não é a referência original, mas um resumo publicado no BMJ: Higgins J. et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. BMJ 2011; 343. Disponível em: < https://www.bmj.com/content/343/bmj.d5928></p> <p>Referência correta: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from www.training.cochrane.org/handbook.</p>

Outros	Não há avaliação da certeza no corpo das evidências para cada desfecho (GRADE).
--------	---

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 2. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Resultados do desfechos	Qualidade /risco de	Financiamento
---------------------	-------------------------	--------	-------------------------------	---------------------------------	-------------------------	---------------------	---------------

						viés do estudo	
JPRN- UMIN000029648 2017	Coorte único experimental (estudo clínico fase 2) Japão	Em andamento (recrutando)	<p>Inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adultos (20 a 80 anos) • CHC avançado (não elegível para cirurgia ou progressão após terapia prévia) confirmado por imagem radiológica. <p>Exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invasão tumoral em grandes 	Regorafenibe 160 mg/dia nas semanas 1 e 2 de cada ciclo de 4 semanas	Alteração hemodinâmica portal	NA*	Próprios pesquisadores

			vasos hepáticos				
			Amostra: 20				
NCT01003015, Bolondi 2011 Itália, Coreia do Sul, Espanha e Alemanha	Estudo clínico fase 2 (sem grupo comparador)	Finalizado (publicado como resumo)	Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos (> 18 anos) • CHC em progressão após terapia com sorafenibe, confirmada por imagem radiológica. • Classificação Child-Pugh A • Classificação BCLC A, B ou C (sem benefício 	Regorafenibe 160 mg/dia durante as semanas 1 a 3 de cada ciclo de 4 semanas. Duração média: 15,5 semanas.	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa geral de eventos adversos • Eventos adversos • Tempo para progressão da doença • Taxa de resposta parcial objetiva • Taxa de controle da doença • Sobrevida global: avaliada mas não relatada. 	NA*	Bayer

			com terapia padrão), ECOG 0–1, • Pelo menos uma lesão nova • Função medular e orgânica adequada Amostra: 36				
NCT03644511 2018 Alemanha	Ensaio clínico não randomizado	Estudo interrompido após inclusão de 3 participantes por falta de interesse dos centros em participar	Inclusão: • Adultos com CHC em progressão após terapia • Classificação BCLC B ou C Amostra: 3	Regorafenibe: esquema não detalhado ou Sorafenibe: esquema não detalhado	• Tempo para progressão • Taxa de resposta • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Duração do tratamento	NA*	Bayer

NCT03289273 2017, 31 países	Coorte único prospectivo observacional	Em andamento (recrutando)	Inclusão: • CHC não elegível para cirurgia Amostra: 1000	Regorafenibe: qualquer esquema	<ul style="list-style-type: none"> • Tempo para progressão • Taxa de resposta • Sobrevida livre de progressão • Sobrevida global • Duração do tratamento 	NA*	Bayer
NCT03890731 2019, 5 países	Coorte único prospectivo experimental (seguimento de estudo prévio)	Em andamento (recrutando)	Inclusão: • Adultos com CHC em progressão após terapia previa. • Amostra: 50	Regorafenibe: mantida dose recebida no estudo prévio.	<ul style="list-style-type: none"> • Frequência de eventos adversos • Gravidade dos eventos adversos • Frequência de necessidade de modificação da dose 	NA*	Bayer
RESORCE 2016 21 países	Ensaio clínico fase 3	Finalizado (publicado)	Inclusão • Adultos (> 18 anos) • CHC em progressão após terapia com	• Regorafenibe: 160 mg/dia durante as semanas 1 a 3 de cada ciclo de 4 semana.	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Tempo para progressão • Sobrevida livre de progressão • Taxa de resposta objetiva 	(ver tabela de risco de viés no corpo do texto)	Bayer

			<p>sorafenibe, confirmada por imagem radiológica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Classificação BCLC B ou C sem benefício provável com cirurgia, quimio ablação ou sorafenibe. • Classificação Child-Pugh A • ECOG 0-1 • Função medular e orgânica adequada 	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo: mesmo esquema. 	<ul style="list-style-type: none"> • Taxa de controle da doença • Eventos adversos • Qualidade de vida 		
--	--	--	---	---	---	--	--

			<ul style="list-style-type: none">• Expectativa de vida de pelo menos 3 meses <p>Amostra: 573</p>				
--	--	--	---	--	--	--	--

*NA: não se aplica – avaliação da qualidade não realizada para estudos em andamento ou estudos publicados apenas como resumos

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; CHC: *Carcinoma hepatocelular*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Anexo 3. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Regorafenibe para o tratamento de segunda linha de carcinoma hepatocelular

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				9
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				capa
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			-
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				11
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				

Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				10
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				10
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				10
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				10
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				11
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				11
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				11
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x				11

Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			x		12-13
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				suplemen to
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			x		suplement o
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	x				suplemen to
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				16-17

Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				17-21
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.			x		22-23
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	O documento apresentado pelo proponente não apresenta resumo.

14	Parcial	Os dados de uso de recursos foram estimados por especialista de oncologia
17	Parcial	Não descreve métodos para lidar com dados faltantes.
21	Parcial	A maior parte das conclusões é focada em dados de efetividade, já relatados na revisão sistemática apresentada. As conclusões sobre custo-efetividade não são contextualizadas.
22	Não	O proponente não apresenta declaração de conflito de interesse.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo 4. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Estudo em análise: Regorafenibe para o tratamento de segunda linha de carcinoma hepatocelular

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				21
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				21
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				22
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				21
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				21
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	x				22
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				22

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				22
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				23
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.		x			-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.	x				24
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				sup
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				sup
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				sup

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).	x				sup
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				NA	-
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				21
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				25
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				25
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x			-
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				29

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
12	Não	Não aborda restrição de acesso à intervenção avaliada.
22	Não	Não apresenta as limitações da análise e as considerações finais.
23	Não	Não declara potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.

(inserir outras linhas se necessário)

