

**Dossiê ANS – STIVARGA® (regorafenibe) para o
tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) em
segunda 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 hepatocelular (CHC) em
segunda linha**

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

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	5
GLOSSÁRIO	6
1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	9
1.1. Agências de ATS	9
1.1.1. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>	9
1.1.2. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>	9
1.2. Análise de Custo-Efetividade	9
1.2.1. Pergunta	9
1.2.2. População-alvo.....	10
1.2.3. Desenho de estudo	10
1.2.4. Perspectiva da análise	10
1.2.5. Comparadores	10
1.2.6. Taxa de desconto.....	11
1.2.7. Horizonte temporal	11
1.2.8. Tipo de análise econômica	11
1.2.9. Estrutura do modelo	11
1.2.10. Mensuração de parâmetros	12
1.2.11. Parâmetros clínicos	13
1.2.11.1. Dados de sobrevida global e sobrevida livre de progressão	13
1.2.11.2. Eventos adversos	14
1.2.11.3. Taxa de descontinuação	14
1.2.11.4. Mortalidade.....	14
1.2.11.5. Anos de vida ganho	15
1.2.12. Uso de recursos – custo do tratamento	15
1.2.12.1. Custos unitários	15
1.2.13. Cálculo dos resultados.....	16
1.2.14. Robustez do modelo	17
1.2.14.1. Análise de sensibilidade determinística	17
1.2.14.2. Análise de sensibilidade probabilística	20
1.3. Análise de impacto orçamentário	21

1.3.1.	Perspectiva da análise	21
1.3.2.	Horizonte temporal da análise	21
1.3.3.	Cenários.....	22
1.3.4.	Comparadores	22
1.3.5.	Participação de mercado.....	22
1.3.6.	População de interesse e dinâmica da doença.....	23
1.3.7.	Análise de sensibilidade	24
1.3.8.	Resultados	25
1.3.9.	Resultado da análise de sensibilidade determinística.....	25
2.	CONCLUSÕES	27
3.	REFERÊNCIAS	29

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estados de transição.	12
Figura 2: Gráfico tornado – Análise de custo-efetividade.	19
Figura 3: Plano de custo-efetividade.	21
Figura 4: Estimativa da população elegível para o tratamento com regorafenibe em 2020.	24
Figura 5: Gráfico tornado – BIM.	26

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Valores de razão de risco (RR) do estudo RESORCE.....	13
Tabela 2: Eventos adversos incluídos no modelo.....	14
Tabela 3: Taxa de ocorrência de eventos adversos por tratamento.....	14
Tabela 4: Componentes de custo.....	15
Tabela 5: Custos estimados para tratamento do CHC.....	16
Tabela 6: Resultados do modelo.....	16
Tabela 7: Custo incremental por anos de vida ganhos.....	17
Tabela 8: Parâmetros avaliados – análise determinística.....	18
Tabela 9: Resultados da análise determinística.....	18
Tabela 10: Participação de mercado.....	22
Tabela 11: Pacientes elegíveis para o tratamento com regorafenibe entre os anos 2020 e 2024.....	24
Tabela 12: Impacto orçamentário anual.....	25
Tabela 13: Resultados – análise determinística – BIM.....	25

GLOSSÁRIO

AASLD: *American Association for the Study of Liver Diseases*

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AVG: Ano de vida ganho

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*

BSC: Melhores cuidados de suporte (*best supportive care*)

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos

CHC: Carcinoma hepatocelular

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

EASL: *European Association for the Study of the Liver*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EHNA: Esteato-hepatite não alcoólica

EORTC: *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

ESMO: *European Society of Medical Oncology*

FACT-G: *Functional Assessment of Cancer Therapy – general*

FACT-Hep: *Functional Assessment of Cancer Therapy –hepatobiliary*

FDA: *US Food and Drug Administration*

FGFR: Receptor do fator de crescimento fibroblástico

HBV: Vírus da hepatite B

HCV: Vírus da hepatite C

RR: Razão de risco (*Hazard ratio*)

HRQoL : Qualidade de vida relacionada à saúde (*health-related quality of life*)

IC: Intervalo de confiança

mRECIST: *Modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

QALY: Anos de vida ajustados pela qualidade (*Quality adjusted life years*)

SG: Sobrevida global (*Overall survival*)

SLP: Sobrevida livre de progressão (*Progression free survival*)

PDGFR: Receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas

PRISMA: *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

RCEI: Razão custo-efetividade incremental

RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

SG: Sobrevida global

SINDHOSP: Sindicato dos Hospitais, Clínicas e Laboratórios do Estado de São Paulo

SLP: Sobrevida livre de progressão

USP: Universidade de São Paulo

VEGF: Fatores de crescimento endotelial vascular

VEGFR: Receptor do fator de crescimento endotelial vascular

1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1. AGÊNCIAS DE ATS

1.1.1. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), do Reino Unido, em novembro de 2018 publicou o relatório de avaliação final que recomenda o STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento de pacientes adultos com CHC não ressecável avançado que fizeram o uso de sorafenibe, com comprometimento hepático Child-Pugh grau A e ECOG PS 0 ou 1. O comitê de avaliação concordou que estes pacientes possuem uma necessidade não atendida visto que melhores cuidados de suporte (BSC) e estudos clínicos são as únicas opções para pacientes que progrediram após ou não toleraram tratamento com sorafenibe. Assim, regorafenibe é uma opção tratamento possível após uso de sorafenibe ao invés de BSC.¹

1.1.2. CANADIAN AGENCY FOR DRUGS AND TECHNOLOGIES IN HEALTH

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) recomenda o STIVARGA® (regorafenibe) para pacientes com CHC não ressecável que foram tratados com sorafenibe previamente, indicando a utilização de preços alternativos e/ou de outras estruturas de custos. Os critérios de elegibilidade para o tratamento devem seguir os parâmetros do estudo clínico RESORCE.²

1.2. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

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 em 2ª linha de CHC, 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 carcinoma hepatocelular?*

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 população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado do STIVARGA® (regorafenibe) na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, pacientes com CHC previamente tratados com sorafenibe.

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.³

1.2.4. PERSPECTIVA DA ANÁLISE

O modelo considera a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro.

1.2.5. COMPARADORES

Através da revisão sistemática e descrição clínica acima foi possível concluir que o paciente em 2ª linha de CHC não tem opção de tratamento quimioterápico. Após progressão com sorafenibe, a única opção terapêutica deste paciente é a denominada como melhores cuidados de suporte (BSC). Portanto, a intervenção nesta análise será o regorafenibe + BSC comparado a apenas o uso de BSC.

O tratamento com BSC inclui: antibióticos, analgésicos, radiação para controle da dor, corticoides, transfusões, psicoterapia, fatores de crescimento, cirurgia paliativa ou qualquer outro tratamento sintomático para promover o melhor tratamento de suporte com exceção de agentes anti-tumorais ou anti-neoplásicos.⁴

1.2.6. 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.³

1.2.7. HORIZONTE TEMPORAL

De forma a simular adequadamente o curso natural do CHC e o provável impacto do STIVARGA® (regorafenibe) sobre o mesmo, foi selecionado um tempo horizonte da vida toda do paciente referente a 20 anos como caso base, realizando-se análises de cenário para avaliar o impacto da alteração deste parâmetro.

1.2.8. TIPO DE ANÁLISE ECONÔMICA

Custo-efetividade

Os resultados de anos de utilidade do estudo RESORCE mostraram-se com uma diferença não significativa entre regorafenibe + BSC e placebo + BSC, uma vez que o questionário utilizado no estudo pode não ter sido capaz de distinguir entre sintomas da doença hepática de base, efeitos do tratamento com regorafenibe ou os sintomas do próprio CHC. 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).

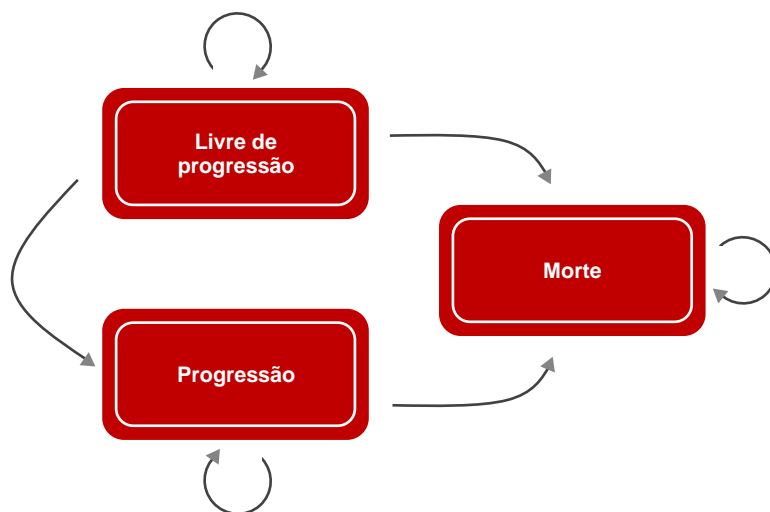
1.2.9. ESTRUTURA DO MODELO

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software a Microsoft Excel®. O curso da doença foi simulado utilizando um modelo de *partitioned survival*.

Assim como um modelo de Markov, o *partitioned survival* usa uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um determinado período de tempo. Porém, ao contrário do modelo de Markov, que utiliza probabilidades de transição entre os estados, o *partitioned survival* estima a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevivência. Geralmente usado para modelos em oncologia, as curvas de sobrevivência dos estudos clínicos podem ser usadas e extrapoladas para criar as estimativas do número de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo do modelo.⁵

A Figura 1 apresenta os estados de transição do modelo.

Figura 1: Estados de transição.



Todos os pacientes no modelo começam no estado livre de progressão e a cada ciclo podem permanecer neste estado, avançar para um estado de progressão ou morrer. Pacientes no estado de progressão podem permanecer neste estado ou morrer.

Foi utilizado um ciclo de 28 dias no modelo, sendo administrados 160 mg de STIVARGA® (regorafenibe) ao dia por três semanas seguido de uma semana sem tratamento.

1.2.10. MENSURAÇÃO DE PARÂMETROS

Os dados de eficácia e efetividade foram obtidos a partir da revisão sistemática de literatura descrita, assim como adicionais pesquisas na literatura. Os dados de uso de recursos foram estimados por especialista de oncologia. Os custos foram calculados usando como referência as tabelas da CBHPM 5ª edição (2008), SIMPRO (abril/2018), CMED (maio/2018) e SINDHOSPE (2016). Os seguintes tópicos descrevem os dados incluídos na análise.

1.2.11. PARÂMETROS CLÍNICOS

Os parâmetros clínicos utilizados no modelo foram retirados do estudo RESORCE, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da utilização do STIVARGA® (regorafenibe) em pacientes com CHC após tratamento com sorafenibe. Os parâmetros retirados do estudo clínico e utilizados foram as curvas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP), descontinuação do tratamento e eventos adversos.

1.2.11.1. DADOS DE SOBREVIDA GLOBAL E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Para obter os dados de sobrevida dos pacientes simulados no modelo foram realizados testes para extrapolação das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Utilizar os dados obtidos na curva de sobrevida global originais do estudo clínico RESORCE no início da simulação e extrapolar o restante demonstrou-se a melhor estratégia. Isto porque todas as distribuições quando utilizadas desde o início da simulação superestimaram o risco de morte no início, com exceção das distribuições Lognormal e Loglogística. Entretanto, estas duas últimas distribuições superestimaram a probabilidade de sobrevida no final da curva de Kaplan-Meier.

Para os primeiros quatro ciclos do modelo (112 dias) foram utilizados os dados do RESORCE, sendo o restante extrapolado pela distribuição Gompertz, já que se apresentou estatisticamente adequado e o encaixe nos dados de sobrevida demonstrou-se clinicamente plausível.

Foi desnecessário utilizar algum tipo de extrapolação para a curva de sobrevida livre de progressão, já que a curva de Kaplan-Meier do RESORCE mostra uma probabilidade de não progressão até o 29º mês de tratamento para ambos os braços, desta forma representando o padrão completo de progressão da doença.

Os valores de razão de risco foram calculados através das curvas de Kaplan-Meier do estudo RESORCE. Esses estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Valores de razão de risco (RR) do estudo RESORCE.

	Média (DP*)
Sobrevida livre de progressão (SLP)	2,08 (0,56)
Sobrevida global (OS)	1,49 (0,39)

*DP: Desvio padrão

1.2.11.2. EVENTOS ADVERSOS

A incidência dos eventos adversos de grau 3/4 (com ocorrência > 5%) do estudo RESORCE incluídos no modelo, cujo manejo incorre em custos ao sistema de saúde privado brasileiro, estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Eventos adversos incluídos no modelo.

Evento adverso	Regorafenibe + BSC	Placebo + BSC
Anemia	6,6%	11,3%
Ascite	5,0%	16,5%
Aumento de aspartato aminotransferase	15,7%	32,0%
Bilirrubina no sangue aumentada	10,7%	18,5%
Hipertensão	24,5%	10,3%

A média das proporções dos eventos adversos por ciclo para ambos os tratamentos de regorafenibe + BSC e placebo + BSC do estudo RESORCE foi utilizada no modelo (Tabela 3).

Tabela 3: Taxa de ocorrência de eventos adversos por tratamento.

	Média (DP)
Regorafenibe + BSC	5,55%
Placebo + BSC	5,06%

1.2.11.3. TAXA DE DESCONTINUAÇÃO

O estudo RESORCE reporta 10% dos pacientes descontinuando o tratamento com regorafenibe antes da progressão da doença. Levando em consideração que a SLP é de 3,1 meses temos uma taxa de descontinuação de 3,40% por ciclo através da fórmula de conversão de taxa para probabilidade $(-\ln[1-10\%]/3,1)$.⁶

Pacientes em tratamento com regorafenibe + BSC que descontinuam o tratamento durante o estado de sobrevida livre de progressão inferem os custos relacionados à SLP de BSC.

1.2.11.4. MORTALIDADE

A mortalidade dos pacientes foi representada através das curvas de sobrevida global obtidas do estudo RESORCE e extrapoladas pelo método de Gompertz.

1.2.11.5. ANOS DE VIDA GANHO

Da mesma forma que a mortalidade, os anos de vida ganho foram calculados através da soma de pacientes considerados como vivos das curvas de sobrevida global utilizadas no modelo.

1.2.12. USO DE RECURSOS – CUSTO DO TRATAMENTO

De forma a calcular os custos relacionados ao tratamento com cada comparador, foram incluídos apenas custos diretos. Esses compreenderam o uso de recursos farmacológicos e médicos relacionados ao tratamento, assim como hospitalizações e atendimentos ambulatoriais dos pacientes.

1.2.12.1. CUSTOS UNITÁRIOS

A Tabela 4 apresenta os custos unitários dos componentes utilizados no modelo. Os custos com hospitalização, atendimento ambulatorial e manejo de eventos adversos estimados para os pacientes em tratamento com regorafenibe + BSC, somente BSC e após progressão, encontram-se na Tabela 5.

Tabela 4: Componentes de custo.

Medicamento	Custo/ciclo (R\$)	Fonte
Regorafenibe (160mg/dia)	14.122,42	PF 18% CMED 05/18
Hospitalizações		
Internação	1.713,24	CMED/CBHPM/SIMPRO/SINDHOSPE
UTI	5.009,93	CMED/CBHPM/SIMPRO/SINDHOSPE
Pronto-socorro	478,18	CMED/CBHPM/SIMPRO/SINDHOSPE
Visitas médicas		
Oncologista	93,15	CBHPM 5ª edição
Hepatologista	93,15	CBHPM 5ª edição
Gastroenterologista	93,15	CBHPM 5ª edição
Exames		
Alfa-fetoproteína	56,70	CBHPM 5ª edição
Função hepática	100,83	CBHPM 5ª edição
Painel metabólico	46,78	CBHPM 5ª edição
Hemograma completo	17,31	CBHPM 5ª edição
Função da tireoide	120,74	CBHPM 5ª edição
Urinálise	16,66	CBHPM 5ª edição
Testes radiológicos		
Tomografia	1.025,39	CBHPM 5ª edição
Ressonância magnética	1.328,39	CBHPM 5ª edição

Tabela 5. Custos estimados para tratamento do CHC.

Custo	Regorafenibe + BSC (livre de progressão)	BSC (livre de progressão)	Progressão
Medicamento	R\$ 14.122,42	-	-
Hospitalização	R\$ 941,59	R\$ 1.167,09	R\$ 5.540,83
Visitas médicas	R\$ 232,88	R\$ 232,88	R\$ 204,93
Exames laboratoriais	R\$ 657,89	R\$ 657,89	R\$ 118,13
Exames radiológicos	R\$ 2.714,98	R\$ 2.714,98	-
Manejo de eventos adversos (custos ponderados pela incidência reportada no estudo clínico)	R\$ 1.625,60	R\$ 3.181,42	-

1.2.13. CÁLCULO DOS RESULTADOS

Os resultados do modelo no tempo horizonte de vida toda do paciente (20 anos) estão apresentados na Tabela 6.

Tabela 6: Resultados do modelo.

Desfecho	Regorafenibe + BSC		Placebo + BSC	
	Desconto	Sem desconto	Desconto	Sem desconto
Anos de vida ganho	1,33	1,44	0,90	0,94
Custos	Desconto (R\$)	Sem desconto (R\$)	Desconto (R\$)	Sem desconto (R\$)
Total	180.310,10	190.374,14	65.040,03	67.996,59

De forma a avaliar o impacto do horizonte de tempo na análise de custo-efetividade, foi realizada uma análise de cenários. O custo incremental por anos de vida ganhos está apresentado em diferentes tempos horizonte na Tabela 7.

Tabela 7: Custo incremental por anos de vida ganhos.

RCEI	Desconto	Sem desconto
Caso base - Lifetime (20 anos)		
Custo incremental	R\$ 115.270,07	R\$ 122.377,55
Anos de vida incrementais	0,43	0,50
Custo incremental/AVG	R\$ 266.432,35	R\$ 242.986,97
15 anos		
Custo incremental	R\$ 114.971,58	R\$121.705,51
Anos de vida incrementais	0,43	0,49
Custo incremental/AVG	R\$ 268.214,44	R\$ 246.045,87
10 anos		
Custo incremental	R\$ 114.084,83	R\$ 120.098,67
Anos de vida incrementais	0,42	0,47
Custo incremental/AVG	R\$ 273.569,61	R\$ 253.604,45
5 anos		
Custo incremental	R\$ 110.477,15	R\$ 115.053,06
Anos de vida incrementais	0,37	0,41
Custo incremental/AVG	R\$ 298.831,51	R\$ 282.423,23
3 anos		
Custo incremental	R\$ 104.893,77	R\$ 108.305,27
Anos de vida incrementais	0,30	0,32
Custo incremental/AVG	R\$ 353.828,26	R\$ 339.663,94

*AVG: Anos de vida ganhos

A análise de custo-efetividade demonstrou que STIVARGA® (regorafenibe) proporciona um ganho incremental de aproximadamente 5 meses de vida para pacientes com CHC avançado que progrediram após tratamento com sorafenibe, para os quais atualmente não existe uma terapia disponível no sistema de saúde suplementar além do melhor cuidado de suporte.

1.2.14. ROBUSTEZ DO MODELO

1.2.14.1. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

Para avaliar quais parâmetros apresentam maior influência nos resultados de relação de custo efetividade incremental (RCEI) do modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística. Todos os parâmetros clínicos e de custo do modelo foram variados em +- 20% e os resultados plotados em um gráfico de tornado. As variações dos parâmetros estão apresentadas na Tabela 8.

Tabela 8: Parâmetros avaliados – análise determinística.

Parâmetro	Determinístico	Variação	Mínimo	Máximo
Taxa de descontinuação (SLP)	3,40%	20%	2,72%	4,08%
Razão de risco - SG	1,49	-	1,20	1,83
Preço de STIVARGA®	R\$14.122,42	20%*	R\$11.297,94	R\$14.122,42
EA - Taxa mensal - Regorafenib + BSC	5,55%	-	4,37%	6,73%
EA - Taxa mensal - BSC	5,06%	-	3,10%	7,02%
EA - Custo mensal - Regorafenib	R\$1.625,60	20%	R\$1.300,48	R\$1.950,72
EA - Custo mensal - BSC	R\$3.181,42	20%	R\$2.545,13	R\$3.817,70
Reg - Hospitalizações	R\$941,59	20%	R\$753,27	R\$1.129,90
Reg - Visitas médicas	R\$232,88	20%	R\$186,30	R\$279,45
Reg - Laboratório	R\$657,89	20%	R\$526,31	R\$789,46
Reg - Testes radiológicos	R\$2.714,98	20%	R\$2.171,98	R\$3.257,97
BSC_SLP - Hospitalização	R\$1.167,09	20%	R\$933,68	R\$1.400,51
BSC_SLP - Visitas médicas	R\$232,88	20%	R\$186,30	R\$279,45
BSC_SLP - Laboratório	R\$657,89	20%	R\$526,31	R\$789,46
BSC_SLP - Testes radiológicos	R\$2.714,98	20%	R\$2.171,98	R\$3.257,97
BSC_PRG - Hospitalização	R\$5.540,83	20%	R\$4.432,66	R\$6.649,00
BSC_PRG - Visitas médicas	R\$204,93	20%	R\$163,94	R\$245,92
BSC_PRG - Laboratório	R\$118,13	20%	R\$94,51	R\$141,76

EA: Eventos adversos; PFS: Sobrevida livre de progressão; OS: Sobrevida global; Reg: Regorafenibe; PRG: progressão.

*Variação apenas mínima, visto que o preço utilizado é o máximo permitido

Os resultados de RCEI para cada parâmetro variado em valor mínimo e máximo estão apresentados na Tabela 9.

Tabela 9: Resultados da análise determinística.

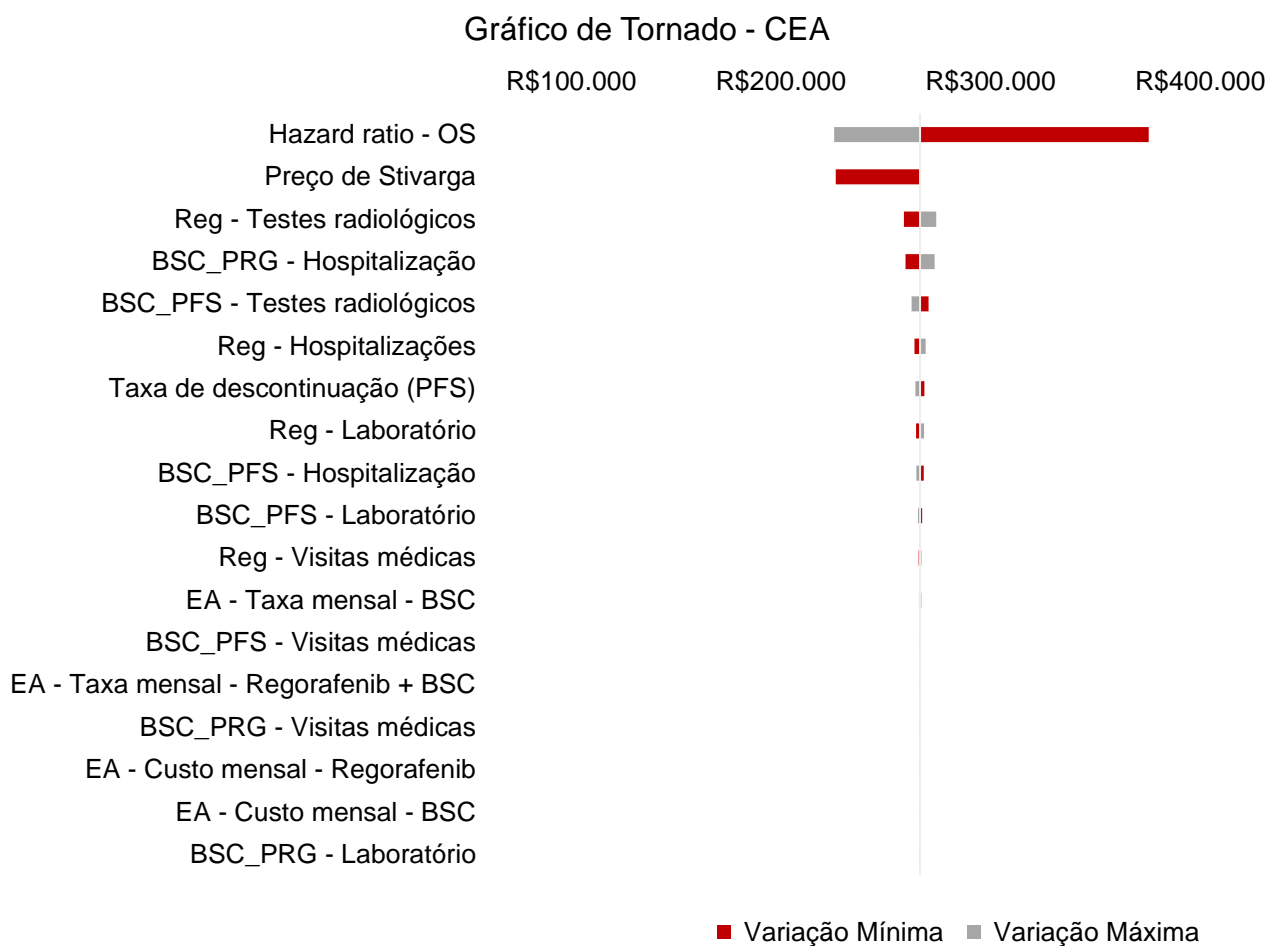
Parâmetro	Variação Mínima	Variação Máxima
Hazard ratio - OS	R\$375.579,34	R\$225.496,09
Preço de STIVARGA®	R\$226.285,93	R\$266.432,35
Reg - Testes radiológicos	R\$258.714,36	R\$274.150,33
BSC_PRG - Hospitalização	R\$259.483,42	R\$273.381,26
BSC_PFS - Testes radiológicos	R\$270.497,49	R\$262.367,20
Reg - Hospitalizações	R\$263.755,67	R\$269.108,99
Taxa de descontinuação (PFS)	R\$268.466,20	R\$264.203,82
Reg - Laboratório	R\$264.562,16	R\$268.302,51
BSC_PFS - Hospitalização	R\$268.179,81	R\$264.684,88
BSC_PFS - Laboratório	R\$267.417,39	R\$265.447,31
Reg - Visitas médicas	R\$265.770,34	R\$267.094,35

EA - Taxa mensal - BSC	R\$266.918,56	R\$265.946,13
BSC_PFS - Visitas médicas	R\$266.781,03	R\$266.083,66
EA - Taxa mensal - Regorafenib + BSC	R\$266.160,62	R\$266.704,07
BSC_PRG - Visitas médicas	R\$266.175,31	R\$266.689,38
EA - Custo mensal - Regorafenib	R\$266.175,87	R\$266.688,82
EA - Custo mensal - BSC	R\$266.683,39	R\$266.181,30
BSC_PRG - Laboratório	R\$266.284,21	R\$266.580,50

SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global; EA: Eventos adversos; BSC: *Best supportive care*; Reg: Regorafenibe; PRG: progressão

A Figura 2 apresenta os resultados da análise de sensibilidade determinística na forma de gráfico de tornado.

Figura 2: Gráfico tornado – Análise de custo-efetividade.



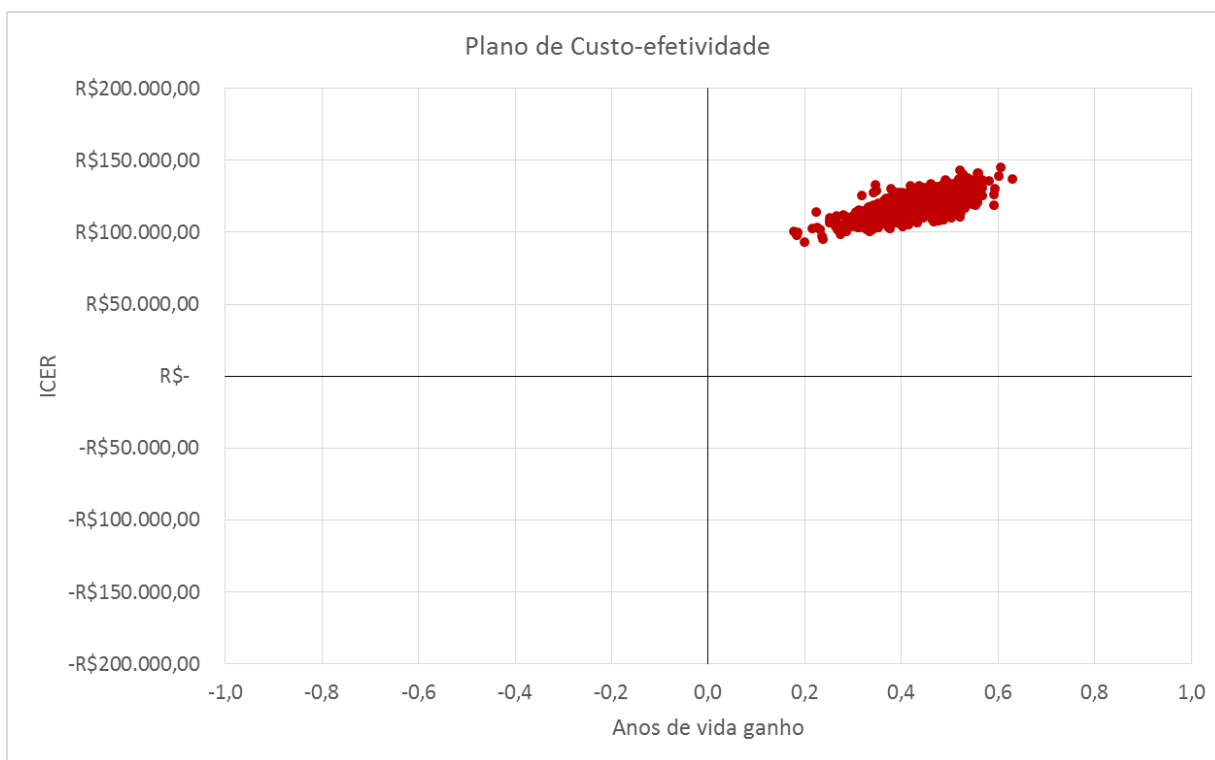
A variação de razão de risco da sobrevida global é a que apresenta a maior influência no resultado, visto que o cálculo da sobrevida global dos pacientes em uso apenas de BSC depende deste valor. Entretanto, a RR de sobrevida livre de progressão não influencia no resultado pelo fato dos valores de SLP de BSC serem tirados diretamente da curva de Kaplan-Meier do estudo RESORCE, não dependendo deste valor para seu cálculo. O restante das variáveis não apresenta grande influência nos resultados.

1.2.14.2. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade do STIVARGA® (regorafenibe) ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. 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 calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-efetividade. A incerteza dos pontos determinísticos relacionados às taxas de descontinuação e probabilidade de ocorrência de eventos adversos foi modelada utilizando distribuições beta a partir de intervalos de confiança de 95%. Os pontos determinísticos de HR foram modelados por distribuição lognormal e os de custo por distribuição gamma.

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 (Figura 3).

Figura 3: Plano de custo-efetividade.



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. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde.

1.3.1. PERSPECTIVA DA ANÁLISE

A análise foi realizada tendo como perspectiva o sistema suplementar de saúde 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.⁷

1.3.3. CENÁRIOS

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

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

1.3.4. COMPARADORES

Os mesmos comparadores utilizados na análise econômica foram considerados também no impacto orçamentário: regorafenibe + BSC e BSC.

1.3.5. PARTICIPAÇÃO DE MERCADO

Para cada cenário uma participação de mercado foi estimada, refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte (Tabela 10). Assumiu-se que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam o regime de BSC.

Para o cenário projetado, considerando a inclusão de regorafenibe no Rol, o tratamento deverá estar disponível a toda a população elegível, porém considera-se que a participação de mercado não chegará a 100% pois entre o momento de prescrição e início efetivo do tratamento, alguns pacientes podem perder desempenho clínico ou apresentar deterioração da função hepática, deixando de ser elegíveis ao tratamento com regorafenibe.

Tabela 10: Participação de mercado.

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

1.3.6. POPULAÇÃO DE INTERESSE E DINÂMICA DA DOENÇA

A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento CHC com STIVARGA® (regorafenibe) foi realizada a partir do método epidemiológico, no qual os dados de incidência e prevalência da condição são aplicados à projeção da população brasileira.

Sob a perspectiva da Saúde Suplementar, considerou-se o número de beneficiários em junho de 2018 disponibilizado pela ANS⁸: 21.977.727 homens e 25.141.247 mulheres. Isso corresponde a uma taxa de cobertura de 21,4% para a população masculina e 23,9% para a feminina em 2018^{8,9}. Essa taxa foi utilizada para todos os anos analisados.

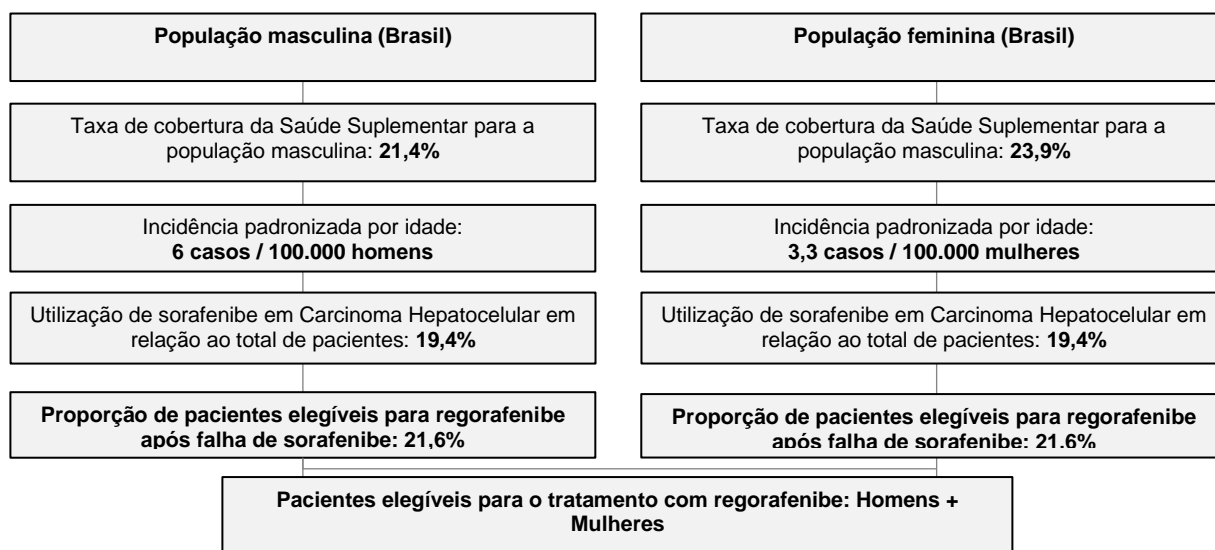
Para o cálculo, considerou-se a incidência de CHC de 6,0 por 100.000 habitantes para homens e 3,3 casos por 100.000 habitantes para mulheres.¹⁰ Como o tempo mediano desde o diagnóstico inicial de CHC até o início do tratamento com STIVARGA® (regorafenibe) é de 21 meses, considerou-se a prevalência da população do ano de 2018 para a estimativa dos pacientes elegíveis para o tratamento em 2020^{9,11}. Assim como, para a estimativa de pacientes elegíveis para 2021, considerou-se a incidência de CHC na população de 2019 e assim consecutivamente até 2024.

O STIVARGA® (regorafenibe) é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CHC que tenham sido previamente tratados com sorafenibe.¹² Por esse motivo, considerou-se a proporção de 19,4% pacientes com CHC que fazem uso de sorafenibe como quimioterapia paliativa, baseado em um estudo realizado pela Escola de Medicina da USP na cidade de São Paulo – SP.¹³ Esse dado também é corroborado por Debes *et al.* em 2018,¹⁴ que avaliou fatores de risco e fatores demográficos associados ao CHC na América do Sul.

Para o estudo clínico de fase III, o STIVARGA® (regorafenibe) foi indicado apenas para aqueles pacientes em estágio B ou C, com função hepática Child – Pugh A, que fizeram uso de sorafenibe e documentaram progressão radiológica.¹⁵ O estudo publicado por Longo *et al.* em 2017 mostrou que 21,6% dos pacientes que utilizaram sorafenibe em primeira linha estavam aptos a utilizar o STIVARGA® (regorafenibe) após progressão.¹⁶

A Figura 4 demonstra o cálculo da população elegível para o STIVARGA® (regorafenibe).

Figura 4: Estimativa da população elegível para o tratamento com regorafenibe em 2020.



A Tabela 11 mostra a quantidade de pacientes elegíveis para cada um dos cinco anos do modelo.

Tabela 11: Pacientes elegíveis para o tratamento com regorafenibe entre os anos 2020 e 2024.

Ano	Total
2020	91
2021	91
2022	92
2023	92
2024	93

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 a fim de avaliar como esses afetam o resultado final do impacto orçamentário.

1.3.8. RESULTADOS

O impacto orçamentário estimado da incorporação do STIVARGA® (regorafenibe), dados os parâmetros considerados, é de R\$ R\$41.082.285,50 em cinco anos. O valor anual do impacto variou entre R\$ R\$5.066.306,29 (2020) e R\$ R\$10.430.781,36 (2024) (Tabela 12).

Tabela 12: Impacto orçamentário anual.

Ano	Cenário Atual (R\$)	Cenário Alternativo (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$)
2020	R\$4.127.436,04	R\$9.193.742,33	R\$5.066.306,29
2021	R\$5.397.022,75	R\$12.505.760,55	R\$7.108.737,80
2022	R\$5.851.050,25	R\$14.428.155,72	R\$8.577.105,47
2023	R\$6.050.411,12	R\$15.949.765,70	R\$9.899.354,58
2024	R\$6.159.269,22	R\$16.590.050,58	R\$10.430.781,36
Total	R\$27.585.189,38	R\$68.667.474,88	R\$41.082.285,50

1.3.9. RESULTADO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA

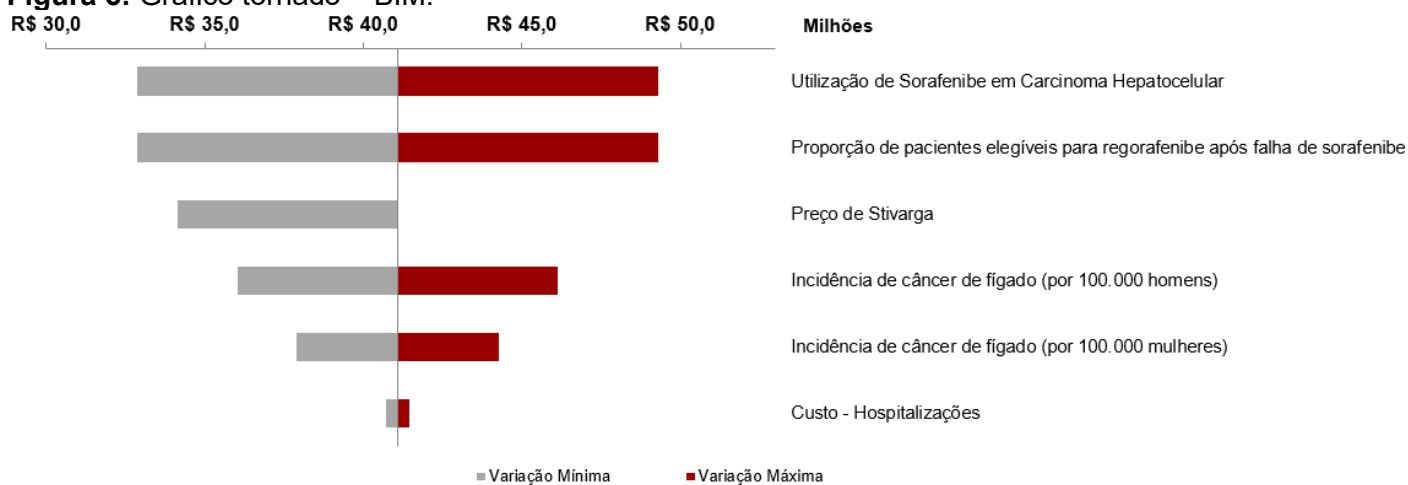
A análise de sensibilidade evidenciou uma variação dos resultados de impacto orçamentário entre R\$ R\$ 32.865.828,40 a R\$ R\$ 49.298.742,60 (Tabela 13 e Figura 5).

Tabela 13: Resultados – análise determinística – BIM.

Parâmetros	Variação Mínima (R\$)	Variação Máxima (R\$)
Utilização de Sorafenibe em Carcinoma Hepatocelular	R\$ 32.865.828,40	R\$ 49.298.742,60
Proporção de pacientes elegíveis para regorafenibe após falha de sorafenibe	R\$ 32.865.828,40	R\$ 49.298.742,60
Preço de Stivarga*	R\$ 34.149.202,02	R\$ 41.082.285,50
Incidência de câncer de fígado (por 100.000 homens)	R\$ 36.042.803,45	R\$ 46.121.767,55
Incidência de câncer de fígado (por 100.000 mulheres)	R\$ 37.905.310,45	R\$ 44.259.260,55
Custo - Hospitalizações	R\$ 40.710.954,20	R\$ 41.453.616,78

*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%.

Figura 5: Gráfico tornado – BIM.



2. CONCLUSÕES

O carcinoma hepatocelular é uma doença rara e que apresenta diagnóstico tardio no Brasil, com cerca de 75% dos pacientes já não sendo mais elegíveis a tratamentos potencialmente curativos. Atualmente, os pacientes brasileiros têm acesso ao tratamento com sorafenibe, porém ainda não existe recomendação para tratamento em segunda linha, revelando a falta de opções para uma linha de tratamento deste paciente. STIVARGA® (regorafenibe) é o único tratamento com indicação em bula e disponível para tratamento do paciente com CHC avançado após progressão com sorafenibe.

O estudo RESORCE mostrou que, independentemente do subgrupo, todos os pacientes se beneficiaram do tratamento com regorafenibe em termos de aumento de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e do tempo para progressão. Adicionalmente, foi comprovado que o uso de regorafenibe no tratamento de pacientes com CHC avançado após progressão com sorafenibe está associado a uma redução de 37% do risco de morte e de 54% no tempo para progressão da doença em comparação com placebo.

Regorafenibe apresentou também resultados estatisticamente significativos de tempo para progressão (mediana de 3,2 meses com regorafenibe vs 1,5 meses com placebo) e maior taxa de controle da doença vs placebo (65/379 vs 36/194, $p < 0,0001$) avaliado pelos investigadores usando mRECIST, com um perfil de segurança conhecido e manejável.

Além disso, regorafenibe demonstrou apresentar benefícios de sobrevida independentemente da última dose de sorafenibe ou do tempo para progressão previamente apresentado com sorafenibe, apresentando uma sobrevida global mediana de 26 meses com a sequência sorafenibe-regorafenibe em comparação com 19 meses com sorafenibe-placebo, o que retrata a importância da sequência de tratamento para o paciente de CHC avançado.

A análise de custo-efetividade demonstrou que STIVARGA® (regorafenibe) proporciona um ganho incremental de aproximadamente 5 meses de vida para pacientes com CHC avançado que progrediram após tratamento com sorafenibe, para os quais atualmente não existe nenhuma terapia disponível no sistema de saúde suplementar além do melhor cuidado de suporte, com uma RCEI de R\$ 266 mil por ano de vida salvo 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\$ 5 milhões no primeiro ano e um total em torno de R\$ 41 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 o estabelecimento de uma linha de tratamento para os pacientes com CHC irressecável ou avançado no sistema de saúde suplementar brasileiro.

3. REFERÊNCIAS

- ¹ National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Regorafenib for treated advanced hepatocellular carcinoma (rapid review of TA514) – Final appraisal document. Novembro, 2018. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10411/documents/final-appraisal-determination-document>>
- ² CADTH. pCODR Expert Review Committee – Regorafenib final recommendation. Disponível em: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_regorafenib_stivarga_hcc_fn_rec.pdf>
- ³ 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: 06 ago. 2018.
- ⁴ Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib or Placebo After Failure of Standard Therapy. Disponível em: <<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103323?term=nct01103323&rank=1>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁵ Partitioned Survival Model. York; York Health Economics Consortium; 2016. Disponível em: <<http://www.yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>>. Acesso em: 06 ago. 2018
- ⁶ FLEURENCE, R. L.; HOLLENBEAK, Christopher S. Rates and probabilities in economic modelling. *Pharmacoeconomics*, v. 25, n. 1, p. 3-6, 2007
- ⁷ BRASIL. Diretrizes metodológicas. Análise de Impacto Orçamentário. Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Ministério da Saúde. Brasília, 2014. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ⁸ ANS - Agência Nacional de Saúde Suplementar. Quantidade de beneficiários de planos privados de saúde. Disponível em: <<http://www.ans.gov.br/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/como-participar-da-atualizacao-do-rol>>. Acesso em: 18 mar. 2019.
- ⁹ IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeção da População 2013. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html?edicao=17994&t=downloads>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ¹⁰ World Health Organization. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx>. Acesso em: 06 ago.

-
- ¹¹ BRUIX, J. et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*, v. 389, n. 10064, p. 56-66, 2017.
- ¹² STIVARGA: comprimidos. Responsável técnico Dirce Eiko Mimura. São Paulo: Bayer AG, 2017. Bula de remédio. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=10967722018&pIdAnexo=10855758>. Acesso em: 25 mar. 2019.
- ¹³ PARANAGUÁ-VEZOZZO, D. C. et al. Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and risk factors in a ten-year cohort. *Annals of Hepatology*, v. 13, n. 4, p. 386-393, 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24927609>>. Acesso em: 06 ago. 2018.
- ¹⁴ DEBES, J. D. et al. Hepatocellular carcinoma in South America: Evaluation of risk factors, demographics and therapy. *Liver International*, v. 38, n. 1, p. 136-143, 2018.
- ¹⁵ SOLMS, A. et al. Exposure–response relationship of regorafenib efficacy in patients with hepatocellular carcinoma. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 109, p. S149-S153, 2017. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28549676>>. Acesso em: 06 ago. 2018
- ¹⁶ LONGO, L. et al. Sorafenibe no tratamento do carcinoma hepatocelular avançado: estimando a indicação de regorafenibe no tratamento de segunda linha. *Clinical and Biomedical Research*. Porto Alegre, 2017. Disponível em: <<https://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/173642/001056108.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 06 ago. 2018.