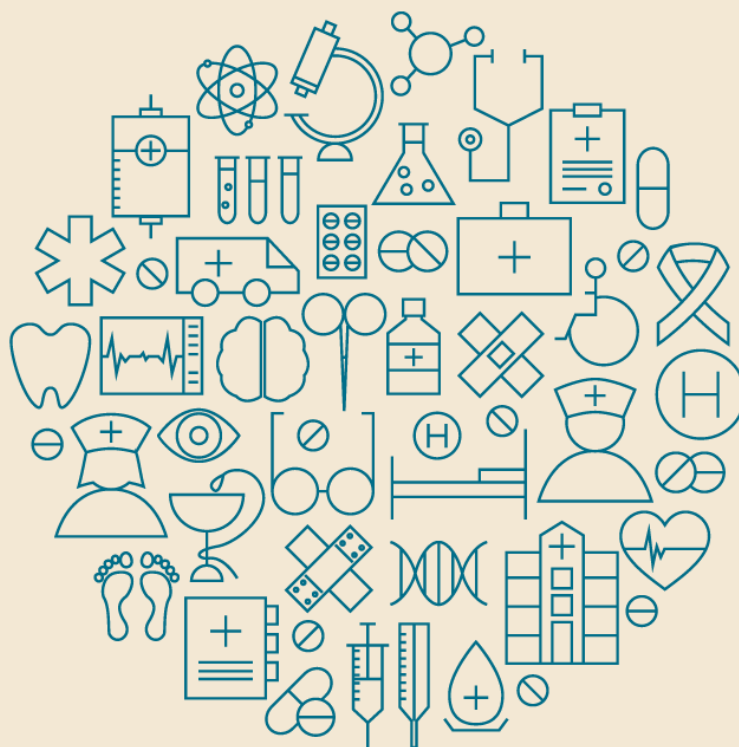


Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Lenvatinibe no tratamento de primeira linha para carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável



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

Lenvatinibe no tratamento de primeira linha para carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável

Elaborado por:

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

São Paulo - SP

Março/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.....	6
2. Resumo Executivo.....	8
3. Condição clínica	11
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	11
3.2. Tratamento recomendado.....	11
4. A Tecnologia	12
4.1. Descrição	12
4.2. Ficha técnica	12
5. Análise da evidência.....	14
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	14
5.2. Avaliação crítica da demanda	15
5.3. Resultados dos estudos incluídos	21
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)	29
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)	34
5.6. Avaliação por outras agências de ATS	39
5.7. Implementação	40
5.8. Considerações finais.....	41
6. Referências	42

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica (página 19)

Figura 2. Análise de sensibilidade da RCEI para pacientes com 60Kg ou mais de peso corporal (página 33)

Figura 3. Análise de sensibilidade da RCEI para pacientes com menos de 60Kg de peso corporal (página 33)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica, considerando dose de medicamento para participantes $\geq 60\text{Kg}$ PESO CORPORAL (página 32)

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, considerando dose de medicamento para participantes $< 60\text{Kg}$ PESO (página 32)

Tabela 3. Custo mensal dos tratamentos

Tabela 4. Impacto orçamentário total, não considerando a estimativa de sobrevida livre de progressão.

Tabela 5. Impacto orçamentário total, considerando a estimativa de sobrevida livre de progressão.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento (página 7)

Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO) (página 13)

Quadro 3. Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente para bases de dados eletrônicas versus estratégias de busca propostas (página 15)

Quadro 4. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico incluído [REFLECT] (página 22)

Quadro 5. Resultados dos desfechos do estudo REFLECT [Kudo 2018] (página 26)

Quadro 6. Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE) (página 28)

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento de primeira linha para CHC na saúde suplementar (página 35)

Quadro 8. Progressão estimada de participação no mercado do lenvatinibe para tratamento de CHC (primeira linha) (página 36)

Quadro 9. Estimativa do número de pacientes elegíveis para cada tratamento de primeira linha para CHC – na saúde suplementar. Cenário referência (sem lenvatinibe) e projetado (com lenvatinibe) (página 36)

LISTA DE ANEXOS

Anexo 1. Análise do parecer técnico-científico 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 LENVATINIBE como PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO PARA 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
43637.63Id35eVAIRe2	9607818	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

2. RESUMO EXECUTIVO

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

Tecnologia: Lenvatinibe (Lenvima®).

Indicação: Carcinoma hepatocelular (CHC) avançado ou não ressecável (primeira linha).

Introdução: O CHC é a neoplasia primária do fígado mais frequente (70-80% dos casos). No cenário brasileiro, tem forte relação com cirrose hepática, que está presente em 98% dos casos. Também pode estar associado à hepatite crônica secundária à hepatite C (54%) ou B (16%) e pelo consumo de álcool (14%). Pacientes diagnosticados na fase sintomática e não tratados apresentam expectativa de vida menor do que um mês. O Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas em Oncologia (PCDTO) divide as opções de tratamento para o CHC no Sistema Único de Saúde (SUS) de acordo com o estadiamento *Barcelona Clinic Liver Cancer Group* (BCLC), variando de tratamento cirúrgico a quimioterapia e suporte paliativo. Atualmente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) contempla o uso sorafenibe como opção para pacientes com hepatocarcinoma avançado e Child A (com função hepática preservada). Informações da condição clínica e da tecnologia foram apresentadas nas páginas 111 a 18 do documento submetido pelo proponente (9607818_558451-RS.doc).

Pergunta: (P) Pacientes com CHC que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável; (I) Lenvatinibe (Lenvima®); (C) sorafenibe; (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 954 participantes (estudo REFLECT), que comparou lenvatinibe com sorafenibe. Este estudo apresentou alto risco de viés devido à falta de mascaramento. Os resultados do REFLECT mostraram algum benefício do lenvatinibe quanto à sobrevida global (aumento de 1,3 meses; HR = 0,92; IC95% = 0,79 a 1,06), sobrevida livre de progressão (aumento de 3,7 meses; HR = 0,66; IC95% = 0,57 a 0,77), taxa de resposta objetiva (RR = 2,6; IC95% = 1,86 a 3,66). Não foram observados benefícios na qualidade de vida. O uso do lenvatinibe se associou a maior risco de eventos adversos graves (grau 3

ou maior, $RR = 1,12$; $IC95\% = 1,03$ a $1,22$). O perfil de toxicidade dos dois medicamentos se mostrou diferente em termos dos tipos de eventos adversos mais frequentemente observados com o uso.

Avaliação econômica: O estudo de custo-efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$104.563,714 (pacientes com $\geq 60\text{Kg}$) e de R\$66.149,17 (pacientes com $< 60\text{Kg}$) por ano de vida ganho sem progressão da doença com o uso do lenvatinibe em comparação com sorafenibe, considerando a perspectiva da saúde suplementar.

Avaliação de impacto orçamentário: Em cinco anos, o impacto orçamentário incremental com a disponibilização de lenvatinibe seria de R\$23.364.432,40 (pacientes com $\geq 60\text{Kg}$) em comparação com o cenário atual (apenas sorafenibe) considerando um ajuste para a mediana de sobrevida livre de doença estimada com o uso dos medicamentos; entretanto, este impacto seria negativo, com redução de -R\$44.989.933,32, considerando apenas a estimativa epidemiológica determinística para a frequência da doença. Assim, espera-se que o real impacto orçamentário esteja compreendido entre estes dois extremos.

Experiência internacional: O NICE e o CADTH recomendaram o uso do lenvatinibe como opção terapêutica de primeira linha para pacientes com CHC avançado, não ressecável e sem tratamento prévio com sorafenibe, classificação Child-Plugh A, ECOG 0-1, com a condição de que (a) haja negociação de preço com o fabricante (NICE e CADTH) e (b) o custo não seja superior ao custo estimado para o tratamento do sorafenibe (CADTH).

Considerações Finais: A inclusão de lenvatinibe ao Rol da ANS representaria uma opção terapêutica adicional ao sorafenibe, que já se encontra incorporado para a mesma condição clínica. As evidências sobre a efetividade e a segurança são baseadas em um único ensaio clínico, com 954 participantes e com alto risco de viés. O estudo mostrou pequeno benefício com o uso do lenvatinibe quando comparado com o sorafenibe quanto à sobrevida global (aumento de 1,3 meses; evidência de qualidade moderada), sobrevida livre de progressão (3,7 meses; evidência de baixa qualidade) e taxa de resposta objetiva (evidência de baixa qualidade). Não foi observada diferença na qualidade de vida. O perfil de toxicidade dos dois medicamentos se mostrou diferente em termos dos tipos de eventos adversos mais frequentemente observados com o uso, o que poderia favorecer pacientes com risco maior de diferentes eventos adversos. A avaliação de custo-efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$104.563,714 (pacientes com $\geq 60\text{Kg}$) por ano de vida ganho com o uso do lenvatinibe em comparação ao sorafenibe. Em cinco anos, o impacto orçamentário incremental com a disponibilização de lenvatinibe seria de R\$23.364.432,40 (pacientes com $\geq 60\text{Kg}$) em

comparação com o cenário atual (apenas sorafenibe) considerando um ajuste para a mediana de sobrevida livre de doença estimada com o uso dos medicamentos; entretanto, este impacto seria negativo, com redução de -R\$44.989.933,32, considerando apenas a estimativa epidemiológica determinística para a frequência da doença. Assim, espera-se que o real impacto orçamentário esteja compreendido entre estes dois extremos.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Nas páginas 11 a 18 do documento submetido pelo proponente (9607818_558451-RS.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 17 do documento submetido pelo proponente (9607818_558451-RS.doc);
- (ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: no documento submetido pelo proponente, o sorafenibe foi identificado como tecnologia comparadora no rol vigente. (9607818_558451-RS.doc, página 18);
- (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: apresentado no documento submetido pelo proponente (9607818_558451-RS.doc, páginas 15 a 17).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia identificada na página 19 do documento submetido pelo proponente (9607818_558451-RS.doc).

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO.

Princípio ativo: Mesilato de lenvatinibe [Anvisa 2019].

Nome comercial: (Lenvima®) [Anvisa 2019].

Apresentação: Lenvima® apresenta-se sob a forma de cápsula dura que contém 40 mg ou 10mg da substância lenvatinibe. A embalagem possui 30 cápsulas [Anvisa 2019].

Detentor do registro: United Medical Ltda. [Anvisa 2019].

Fabricante: United Medical Ltda. [Anvisa 2019].

Indicação aprovada na Anvisa: (a) adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia; (b) em combinação com everolimo para pacientes com carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica e (c) pacientes com CHC e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável [Anvisa 2019].

Indicação proposta pelo proponente: Pacientes que apresentam CHC e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável (a indicação apresentada no documento do proponente está alinhada com a indicação de bula).

Posologia e forma de administração: A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 8 mg (duas cápsulas de 4 mg) uma vez ao dia para pacientes com peso corporal < 60Kg e 12 mg (três cápsulas de 4 mg) uma vez ao dia para pacientes com peso corporal ≥ 60 kg. A dose diária deve ser modificada, conforme necessário, de acordo com o plano de administração da dose/toxicidade [Anvisa 2019].

Patente: Informação não identificada.

Contraindicações: Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do produto. Este medicamento não deve ser usado durante a amamentação. Há informações insuficientes sobre o uso de lenvatinibe em mulheres grávidas e o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (categoria D) [Anvisa 2019].

Precauções: (a) O medicamento pode causar elevação da pressão arterial, que deve ser monitorada após 1 semana de tratamento com lenvatinibe, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e mensalmente depois durante o tratamento; (b) proteinúria foi relatada em pacientes tratados e é recomendado monitorar níveis de proteínas na urina regularmente; (c) não há dados sobre o uso de lenvatinibe imediatamente após o uso de sorafenibe ou outras terapias antineoplásicas – e pode haver um risco potencial de toxicidades aditivas a menos que haja um período de eliminação (washout) entre os tratamentos. O período de intervalo mínimo nos estudos clínicos foi de 4 semanas; (d) foram relatados casos de insuficiência cardíaca, síndrome da encefalopatia reversível posterior, hepatotoxicidade, hipotireoidismo, complicações de cicatrização de feridas, eventos hemorrágicos e tromboembólicos arteriais, eritrodístesia palmar-plantar, formação de fístula e perfuração gastrointestinal, hipocalcemia, prolongamento do intervalo QT, óbito fetal e malformações graves [Anvisa 2019].

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentemente relatadas (que ocorreram em $\geq 30\%$ dos pacientes) são hipertensão (44,0%), diarreia (38,1%), diminuição do apetite (34,9%), fadiga (30,6%) e diminuição do peso (30,4%). As reações adversas graves mais importantes foram insuficiência hepática (2,8%), encefalopatia hepática (4,6%), hemorragia esofágica (1,4%), hemorragia cerebral (0,6%), eventos tromboembólicos arteriais (2,0%), incluindo infarto do miocárdio (0,8%), infarto cerebral (0,4%) e acidente vascular cerebral (0,4%) e eventos de insuficiência/comprometimento renal (1,4%). Em 496 pacientes com CHC, modificação da dose (interrupção ou redução) e descontinuação foram as ações adotadas para uma reação adversa em 62,3% e 20,2% dos pacientes, respectivamente. As reações adversas que mais comumente levaram a modificações de dose (em $\geq 5\%$ dos pacientes) foram diminuição do apetite, diarreia, proteinúria, hipertensão, fadiga, eritrodístesia palmar-plantar e contagem diminuída de plaquetas. As reações adversas que mais comumente levaram à descontinuação de lenvatinibe foram encefalopatia hepática, fadiga, aumento da bilirrubina no sangue, proteinúria e insuficiência hepática. [Anvisa 2019].

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do LENVATINIBE para CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANÇADO OU NÃO RESSECÁVEL (PRIMEIRA LINHA) visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

Para a busca e seleção de evidências no parecer técnico-científico (PTC), o proponente construiu a pergunta estruturada apresentada no **Quadro 2** (informações extraídas do documento apresentado pelo proponente na página 20).

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

População	Pacientes que apresentam carcinoma hepatocelular e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável
Intervenção (tecnologia)	Lenvatinibe (Lenvima®)
Comparação	Sorafenibe (Nexavar®)
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados, estudos clínicos não randomizados e estudos observacionais.

Pergunta: O lenvatinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma hepatocelular e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável quando comparado ao sorafenibe?

Para este PTC, com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *Cochrane Library*, MEDLINE, LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), 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):
 - Artigos na íntegra
 - Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECRs) e avaliações econômicas;
 - Envolvendo pacientes com CHC que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável.
 - Comparação direta ou indireta com o sorafenibe incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

- Critério de exclusão de estudos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I e fase II e estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluídos, o demandante usou os 10 primeiros itens da ferramenta proposta pela *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [SIGN 2019]. Os resultados estão apresentados no Anexo 3, página 52 do documento apresentado pelo proponente.

Análise crítica da avaliação da qualidade da evidência feita pelo proponente: para a avaliação da certeza no corpo final das evidências, foi utilizado o fluxograma proposto pelo Ministério da Saúde de 2014.

5.2. Avaliação crítica da demanda

Análise crítica do modelo de síntese apresentada pelo proponente: no título, o documento é identificado como revisão sistemática. No entanto, ao longo do documento, é possível observar que se trata de um parecer técnico-científico. Deste modo, a avaliação crítica da demanda apresentada pelo proponente foi realizada de acordo com o *checklist* para PTC (**ANEXO 1**) e está detalhada a seguir.

Quanto aos critérios de elegibilidade assumidos pelo proponente, esta análise crítica identificou as seguintes limitações:

- Para um PTC ou revisão sistemática, não é recomendado o uso de limite quanto ao status da publicação (resumo, texto completo, estudos em andamento) [Higgins 2019];

- Metanálise não é considerada um desenho de estudo, mas um método estatístico/matemático para síntese quantitativa de estudos clínicos e metodologicamente homogêneos.
- Como trata-se de uma tecnologia recente, são esperados poucos pequenos e breves ensaios clínicos randomizados. Neste caso, seria recomendado a inclusão de estudos observacionais longitudinais comparativos (coortes ou caso-controles) para análise dos desfechos de segurança.
- A inclusão de avaliações econômicas ficaria mais adequada no dossiê referente e não no dossiê de avaliação de efetividade.

Quanto a busca por estudos, 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 12/02/2020) 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 para bases de dados eletrônicas versus estratégias de busca propostas.

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados (12/02/2020)	Estratégias de busca proposta	Resultados (12/02/2020)
Biblioteca Cochrane	#1 (Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma) #2 (lenvatinibe OR lenvima) #3 #1 AND #2	66*	#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 AND #2	67
ClinicalTrials.gov	Não realizada	-	(Carcinoma, Hepatocellular) AND (Lenvatinibe OR Lenvima OR Lenvatinib)	39
Centre of Reviews Dissemination	#1 (Carcinoma, Hepatocellular OR Hepatoma OR Hepatocellular Carcinoma) #2 (lenvatinibe OR lenvima) #3 #1 AND #2	1*	(Carcinoma, Hepatocellular) AND (lenvatinib OR lenvima)	1
Epistemonikos	Não realizada	-	(Carcinoma, Hepatocellular) AND (lenvatinib OR lenvima)	9
LILACS	#1 ("Carcinoma, Hepatocellular" OR "Hepatoma" OR "Hepatocellular Carcinoma") #2 ("lenvatinibe" OR "lenvima") #3 #1 AND #2	5	#1 (tw:((Carcinoma, Hepatocellular) OR (Hepatocellular Carcinoma))) #2 (tw:(Lenvatinibe OR Lenvatinib OR Lenvima)) #3 #1 AND #2	165
MEDLINE	#1 ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh] OR "Carcinomas, Hepatocellular" OR "Hepatocellular Carcinomas" OR "Liver	120	#1 ("Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]) OR (Carcinoma, Hepatocellular) OR (Carcinomas, Hepatocellular) OR (Hepatocellular Carcinomas)	176

<p>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")</p> <p>#2 ("lenvatinibe [supplementary concept] OR "4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide" OR "4-(3-chloro-4((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide" OR "E 7080" OR "E-7080" OR "Lenvima")</p> <p>#3 (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR (“follow-up studies”[Mesh]) OR (“prospective studies”[Mesh]) OR (“multicenter study” [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw])</p>		<p>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</p> <p>#2 ("lenvatinib" [Supplementary Concept]) OR lenvatinib OR lenvatinibe OR “4-(3-chloro-4-(N'-cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide 4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide” OR “E 7080” OR “E-7080” OR lenvima</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
---	--	---	--

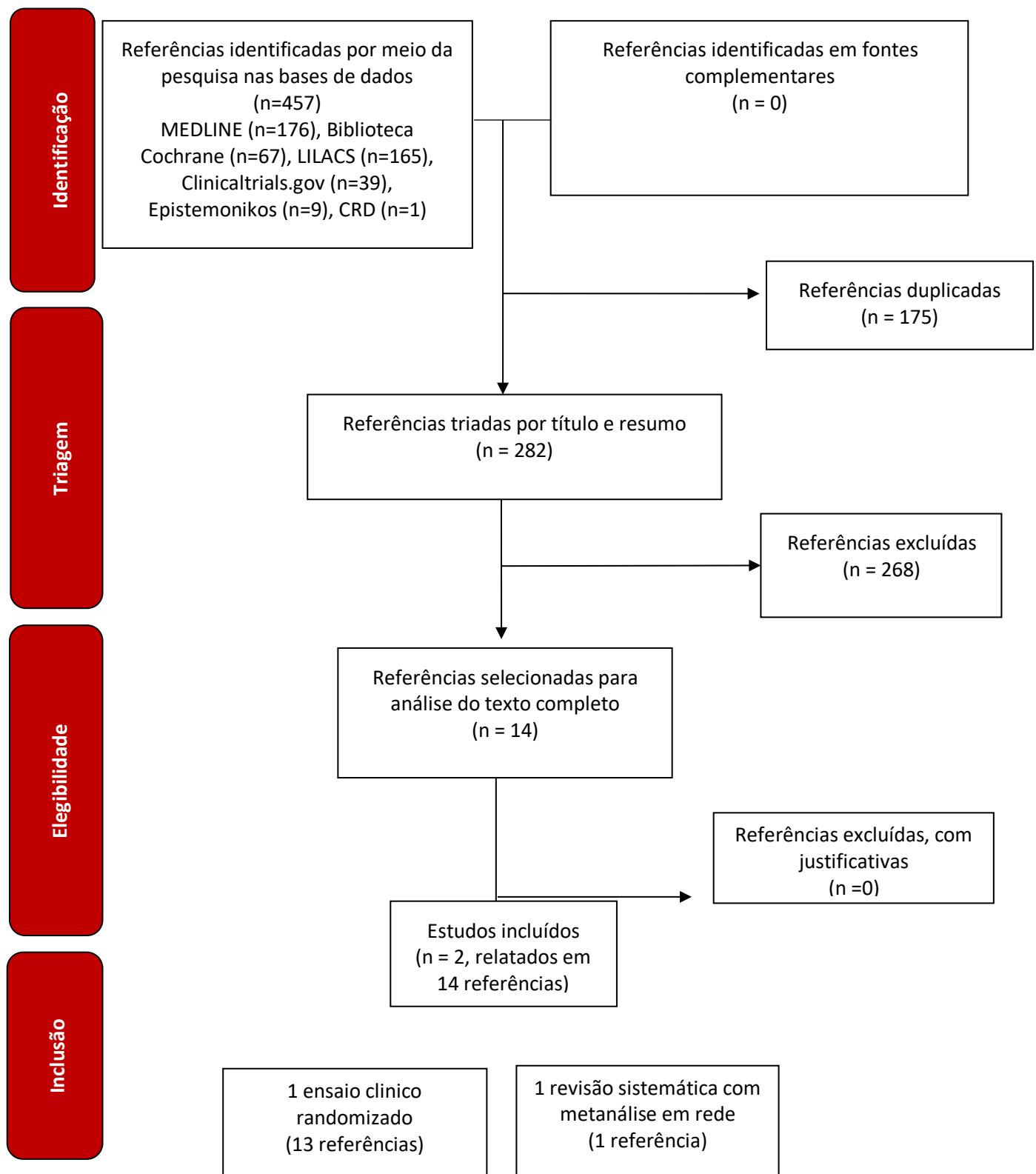
	NOT ((“animals”[Mesh]) NOT (“humans”[Mesh])))) #4 #1 AND #2 AND #3			
Total		125		457

** No documento apresentado pelo proponente, nas buscas na Biblioteca Cochrane e no CRD (Centre of Reviews Dissemination) foi utilizado o termo lenvatinibe (português) ao invés do termo lenvatinib (inglês)*

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, com exceção da inclusão de estudos publicados apenas como resumo.

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**.

Figura 1. 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 REFLECT [Kudo 2018]. Considerando os mesmos critérios, este relatório de análise crítica identificou dois estudos [Guo 2019; Kudo 2018] relatados em 14 referências (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). NO entanto, o estudo de Guo 2019 é uma revisão sistemática com metanálise em rede que analisou uma única comparação de interesse para este PTC (lenvatinibe *versus* sorafenibe, medicamento disponível para primeira linha de tratamento para CHC na saúde suplementar) e o único estudo que contribuiu para a avaliação desta comparação foi o estudo de Kudo 2018. Assim, esta análise crítica confirma os achados apresentados pelo proponente sobre o número de estudos existentes até a data da busca.

É importante pontuar que a unidade de análise de um parecer técnico-científico ou revisão sistemática deve ser estudo e não a referência/registo. Neste sentido, o estudo REFLECT [Kudo 2018] foi relatado em pelo menos mais 12 outras referências adicionais identificadas pela nova busca realizada no presente relatório, e que relatavam resultados primários, análises de subgrupo ou pós-hoc deste mesmo estudo.

5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo 2** descreve as principais características do estudo incluído na análise crítica [Kudo 2018]

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluído, o demandante usou a ferramenta proposta pelo SIGN “Methodology Checklist 2: Controlled Trials”. No entanto a ferramenta não foi utilizada integralmente. O demandante assinalou o estudo como não tendo adotado métodos adequados para garantir o sigilo de alocação, o que na verdade foi feito por meio de um sistema eletrônico de voz.

Neste relatório, para avaliar o risco de viés do estudo identificado foi utilizada a tabela de Risco de Viés da Cochrane apresentada no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Intervention* [Higgins 2019]. A avaliação do risco de viés, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentada no **Quadro 4**. 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 REFLECT [Kudo 2018] é ALTO, principalmente associado a falta de mascaramento.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico incluído [REFLECT].

Domínio	Risco de viés	Justificativa para o julgamento
Geração da sequência de alocação	Baixo	<p>Texto: <i>“The randomisation sequence was generated by an independent statistician by the system vendor, and the investigators obtained the randomisation assignments from the system directly”</i></p> <p>Comentário: o método de geração foi descrito e parece adequado</p>
Sigilo de alocação	Baixo	<p>Texto: <i>“Allocation of treatment group was done with an interactive voice–web response system, which also functioned as the allocation concealment method”</i></p> <p>Comentário: o método para preservar o sigilo de alocação foi descrito e parece adequado</p>
Mascaramento participantes e equipe Sobrevida global	Baixo	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, mas é pouco provável que este desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
Mascaramento participantes e equipe Tempo para progressão	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que este desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>

Mascaramento participantes e equipe Sobrevida livre de progressão	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que este desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
Mascaramento participantes e equipe Taxa de resposta objetiva	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que este desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
Mascaramento participantes e equipe Taxa de controle da doença	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que este desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
Mascaramento participantes e equipe Qualidade de vida	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que este desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
Mascaramento participantes e equipe Eventos adversos	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p>

		Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que este desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
Mascaramento avaliadores dos desfechos Sobrevida global	Baixo	<p>Texto: <i>"Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators"</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, mas é pouco provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores.</p>
Mascaramento avaliadores dos desfechos Tempo para progressão	Alto	<p>Texto: <i>"Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators"</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores</p>
Mascaramento avaliadores dos desfechos Sobrevida livre de progressão	Alto	<p>Texto: <i>"Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators"</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores</p>
Mascaramento avaliadores dos desfechos Taxa de resposta objetiva	Alto	<p>Texto: <i>"Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or Investigators"</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores</p>

Mascaramento avaliadores dos desfechos Taxa de controle da doença	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or Investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores</p>
Mascaramento avaliadores do desfechos Qualidade de vida	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores</p>
Mascaramento avaliadores dos desfechos Eventos adversos	Alto	<p>Texto: <i>“Because the study was open label, the treatments were not masked to the patients or investigators”</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, e é provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores</p>
Dados incompletos de desfechos Sobrevida global	Baixo	<p>Texto: <i>“The efficacy analysis followed the intention-to-treat principle”</i></p> <p>Comentário: foi utilizada análise por intenção de tratar, porém não está claro qual o método usado para imputação de dados em caso de perdas. Como este desfecho está incluído entre as causas de perdas, é pouco provável que as perdas não tenham sido consideradas no cálculo deste desfecho.</p>

Dados incompletos de desfechos Tempo para progressão	Baixo	<p>Texto: <i>"The efficacy analysis followed the intention-to-treat principle"</i></p> <p>Comentário: foi utilizada análise por intenção de tratar.</p>
Dados incompletos de desfechos Sobrevida livre de progressão	Baixo	<p>Texto: <i>"The efficacy analysis followed the intention-to-treat principle"</i></p> <p>Comentário: foi utilizada análise por intenção de tratar.</p>
Dados incompletos de desfechos Taxa de resposta objetiva	Baixo	<p>Texto: <i>"The efficacy analysis followed the intention-to-treat principle"</i></p> <p>Comentário: foi utilizada análise por intenção de tratar.</p>
Dados incompletos de desfechos Taxa de controle da doença	Baixo	<p>Texto: <i>"The efficacy analysis followed the intention-to-treat principle"</i></p> <p>Comentário: foi utilizada análise por intenção de tratar.</p>
Dados incompletos de desfechos Qualidade de vida	Baixo	<p>Texto: <i>"The efficacy analysis followed the intention-to-treat principle"</i></p> <p>Comentário: foi utilizada análise por intenção de tratar.</p>
Dados incompletos de desfechos Eventos adversos	Baixo	<p>Texto: <i>"Only patients who received treatment were included in the safety analysis"</i></p> <p>Comentário: 2/478 participantes alocados para o grupo lenvatinibe não receberam a intervenção e 1/476 participantes alocados para o grupo sorafenibe não</p>

receberam a intervenção. Taxas baixas para impactar na avaliação dos eventos adversos.

Relato seletivo	Baixo	Comentário: O desfechos planejados no protocolo foram relatados (NCT01761266).
Outras fontes de viés	Incerto	Comentário: o estudo foi planejado, conduzido e analisado pelo fabricante do medicamento. Não é possível saber quanto este fato influenciou nos resultados apresentados.

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. O **Quadro 5** apresenta os resultados dos desfechos para o estudo REFLECT [Kudo 2018].

Quadro 5. Resultados dos desfechos do estudo REFLECT [Kudo 2018].

Desfecho/Intervenção	Lenvatinibe (n = 478)	Sorafenibe (n = 476)	Estimativa de tamanho do efeito
Sobrevida global, meses <i>média (IC95%)</i>	13,6 (12,1 a 14,9)	12,3 (10,4 a 13,9)	HR = 0,92 (0,79 a 1,06) <i>sem diferença entre as intervenções</i>
Sobrevida livre progressão, meses <i>média (IC95%)</i>	7,4 (6,9 a 8,8)	3,7 (3,6 a 4,6)	HR = 0,66 (0,57 a 0,77) < 0,0001 <i>maior com lenvatinibe</i>
Tempo para progressão, meses <i>média (IC95%)</i>	8,9 (7,4 a 9,2)	3,7 (3,6 a 5,4)	HR = 0,63 (0,53 a 0,73) < 0,0001 <i>maior com lenvatinibe</i>
Taxa de resposta objetiva (% , IC95%)	115 (24,1%; 20,2 a 27,9)	44 (9,2%; 96,6 a 11,8)	RR* = 2,6 (1,86 a 3,66) < 0,0001

			<i>2 vezes maior com lenvatinibe</i>
Taxa de controle da doença (%; IC95%)	361 (75,5%, 71,7 a 79,4)	288 (60,5%, 56,1 a 64,9)	* RR = 1,24 (1,14 a 1,36) <i>24% maior com lenvatinibe</i>
Tempo até a piora clinicamente significativa da qualidade de vida (EORTC QLQ-HCC18)	NA	NA	HR = 0,87 (0,754 a 1,01) <i>sem diferença entre as intervenções</i>
Eventos adversos graves (grau 3 ou maior)	357/476 (75%)	316/475 (67%)	RR = 1,12 (1,03 a 1,22) <i>Risco maior com o lenvatinibe</i>
Eventos adversos totais	470/476 (99%)	472/475 (99%)	RR = 0,99 (0,98 a 1,00) <i>sem diferença entre as intervenções</i>

EORTC QLQ-HCC18: *Assessed Using European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*; HR: *Hazard Ratio* (razão de riscos); IC95%: Intervalo de confiança de 95%; NA: não apresentado no documento principal (apenas no apêndice que não estava disponível); RR: Risco Relativo;* Cálculo estimado em www.statpages.org/ctab2x2.html.

Com relação aos eventos adversos que ocorreram em pelo menos 15% dos participantes. Foi possível observar que foram:

- mais frequentes com lenvatinibe: hipertensão arterial, inapetência, perda de peso, fadiga, proteinúria, disfonia, náusea, plaquetopenia, hipotireoidismo, vômitos e constipação.
- mais frequentes com sorafenibe: eritrodisestesia palmo-plantar, diarreia, alopecia e rash.

Para a avaliação da certeza no corpo final das evidências, foi utilizado o fluxograma proposto pelo Ministério da Saúde de 2014. No entanto, esta não é uma abordagem validada amplamente. Neste relatório de análise crítica optou-se por utilizar a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e foi utilizado a plataforma GRADEpro [GRADEpro GDT 2015]. O sumário com a certeza da evidência para cada desfecho está apresentado no **Quadro 6**.

De acordo com o proponente a certeza da evidência para todos os desfechos foi ALTA. No entanto, apenas pelo fato do estudo ser ABERTO, a certeza da evidência já é reduzida devido ao rebaixamento no primeiro critério do GRADE (risco de viés). Assim, de acordo com o GRADE reaplicado nesta análise

crítica, a certeza no corpo final da evidência existente para todos os desfechos é BAIXA para todos os desfechos subjetivo e MODERADA para o desfecho sobrevida global.

Quadro 6. Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE)

	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)
	Risco com sorafenibe	Risco com lenvatinibe			
Sobrevida	Baixo		HR 0.92	954	⊕⊕⊕○
Global	0 por 100	-	(0.79 para	(1 ECR)	MODERADA ^a
seguimento:			1.06)		
34 meses			[Sobrevida		
			Global]		
Sobrevida	Baixo		HR 0.66	954	⊕⊕○○
Livre de	0 por 100	-	(0.57 para	(1 ECR)	BAIXA ^a
Progressão			0.77)		
			[Sobrevida		
			Livre de		
			Progressão]		
Tempo para	0 por 100	-	HR 0.63	954	⊕⊕○○
Progressão ((0.53 para	(1 ECR)	BAIXA ^a
			0.73)		
Taxa de	9 por 100	24 por 100	RR 2.60	954	⊕⊕○○
Resposta		(17 para 34)	(1.86 para	(1 ECR)	BAIXA ^a
Objetiva			3.66)		
Taxa de	61 por 100	75 por 100	RR 1.24	954	⊕⊕○○
Controle da		(69 para 82)	(1.14 para	(1 ECR)	BAIXA ^a
Doença			1.36)		
Tempo até a	Baixo		HR 0.87	954	⊕⊕○○
piora	0 por 100	-	(0.75 para	(1 ECR)	BAIXA ^a
cl clinicamente			1.01)		
significativa			[Tempo até a		
da			piora		
qualidade			cl clinicamente		
de vida			significativa		

avaliado		da qualidade			
com: EORTC		de vida]			
QLQ-HCC					
Eventos	67 por 100	75 por 100	RR 1.12	951	⊕⊕○○
Adversos		(69 para 81)	(1.03 para	(1 ECR)	BAIXA ^a
Graves			1.22)		
avaliado					
com: Grau					
>=3					
Eventos	99 por 100	98 por 100	RR 0.99	951	⊕⊕○○
Adversos -		(97 para 99)	(0.98 para	(1 ECR)	BAIXA ^a
Geral			1.00)		

*O risco no grupo de intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%).

Explicações: a = estudo aberto

Legenda IC: intervalo de confiança; HR: Hazard Ratio (razão de riscos); RR: Risco Relativo

Recomendação de agências de ATS mundiais

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

O NICE recomenda o uso do lenvatinibe como uma opção para carcinoma hepatocelular não tratado, avançado e não ressecável em adultos, apenas na vigência destas duas situações: (a) pacientes com classificação Child-Pugh A, ECOG 0-1 e (b) a empresa produtora fornecer acordo comercial de negociação de preço (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA551/chapter/1-Recommendations>).

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

O CADTH recomenda o uso do lenvatinibe como uma opção para carcinoma hepatocelular não tratado, avançado e não ressecável em adultos, apenas na vigência destas duas situações: (a) pacientes com classificação Child-Pugh A, ECOG 0-1 e (b) ao planejamento de custos com o tratamento não ultrapasse os custos do tratamento equivalente com sorafenibe

(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10175LenvatinibHCC_fnRec_2019-07-23_ApprovedByChair_Post_24Jul2019_final.pdf).

3. 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 lenvatinibe 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. O *checklist* da análise crítica encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

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

1. Modelo: modelagem *partitioned survival analysis (PartSA)*, considerando três estados de transição (doença estável, doença em progressão e morte). O proponente não deixou claro qual o software utilizado para a construção do modelo.
2. Perspectiva: saúde suplementar.
3. Horizonte temporal: os autores relatam o uso de um horizonte de tempo suficientemente longo para acompanhar os pacientes até sua morte (*Lifetime*). A sobrevida média da doença é curta.
4. População-alvo: paciente em 1ª linha de tratamento para carcinoma hepatocelular avançado não ressecável, classificação Child-Plugh A e *status* ECOG 0-1.
5. Comparador: sorafenibe, o medicamento ativo aprovado no Brasil e disponível para a população estudada dentro da saúde suplementar.

6. Taxa de desconto anual: 5%

7. Desfecho de efetividade:

- Anos de vida salvos livres de progressão, a partir dos resultados de sobrevida livre de progressão apresentados pelo estudo REFLECT (número de pacientes considerados vivos e livres de progressão nas curvas de sobrevida. Um ano livre de progressão salvo equivale a um ano de vida livre de progressão a mais proporcionado pela intervenção (lenvatinibe) em relação a seu comparador.
- Anos de vida salvos, a partir dos resultados de sobrevida global apresentados pelo estudo REFLECT (número de pacientes considerados vivos nas curvas de sobrevida. Um ano de vida salvo equivale a um ano de vida a mais proporcionado pela intervenção (lenvatinibe) em relação a seu comparador.

8. Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos (medicamento, exames, procedimentos), relacionados com o tratamento em si, com o manejo dos eventos adversos e progressão da doença.

O consumo de recursos foi assim estimado:

- Medicamentos: seguindo a dose avaliada no estudo REFLECT para paciente com mais ou menos de 60Kg de peso corporal.
- Monitoramento, progressão e pós progressão: foram estimados de acordo com a opinião de especialistas, o que poderia adicionar alguma subjetividade ao modelo.

9. Custos: a valoração dos recursos foi assim estabelecida:

- Medicamentos: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%) (atualização de março de 2019).
- Monitoramento, progressão e pós progressão: CBHPM 5ª edição.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou as razões de custo efetividade incremental (RCEI) apresentadas nas **Tabelas 1 e 2**.

Tabela 1. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica, considerando dose de medicamento para participantes $\geq 60\text{Kg}$ PESO CORPORAL.

Item	Efetividade (anos de vida salvos)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI
Lenvatinibe	2,15	0,13	172.324,85	36.597,30	281.517,69
Sorafenibe	2,02		135.727,55		
Item	Efetividade (anos de vida sem progressão salvos)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI
Lenvatinibe	1,24	0,35	172.324,85	36.597,30	104.563,714
Sorafenibe	0,89		135.727,55		

Tabela 2. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, considerando dose de medicamento para participantes $< 60\text{Kg}$ PESO CORPORAL.

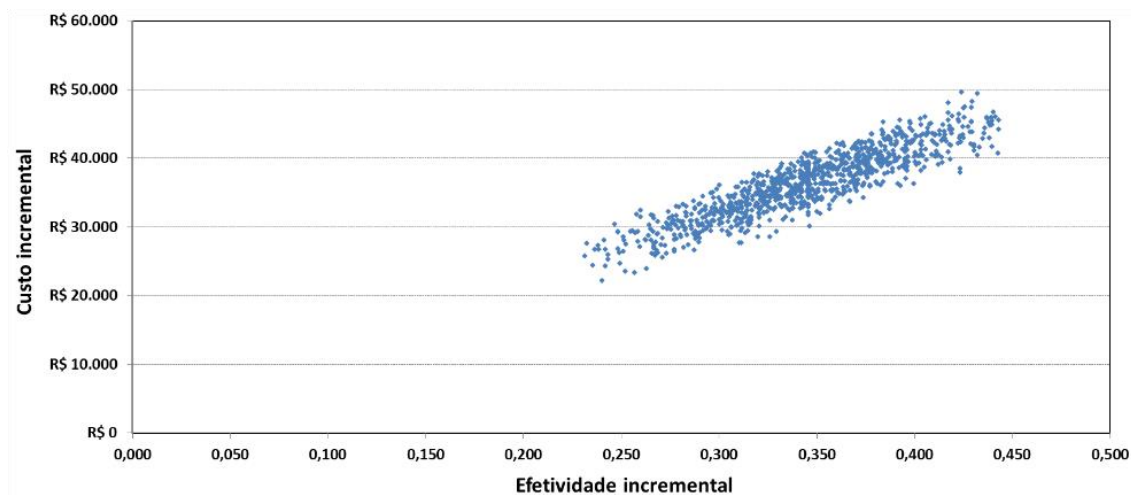
Item	Efetividade (anos de vida salvos)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI
Lenvatinibe	2,15	0,13	124.218,41	23.152,21	178.093,92
Sorafenibe	2,02		101.066,20		
Item	Efetividade (anos de vida sem progressão salvos)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI
Lenvatinibe	1,24	0,35	124.218,41	23.152,21	66.149,17
Sorafenibe	0,89		101.066,20		

Não foram realizadas análises de sensibilidade determinísticas univariadas e não foram estabelecidos parâmetros para fazê-las. No entanto, o proponente realizou o cálculo da RCEI considerando dois cenários de acordo com o peso dos participantes, o que impacta diretamente na quantidade de medicamento e, portanto, no custo.

A análise de sensibilidade probabilística para pacientes com 60Kg ou mais mostrou que as iterações se concentraram no quadrante 1, onde há maior custo com maior efetividade, ficando acima do limiar de

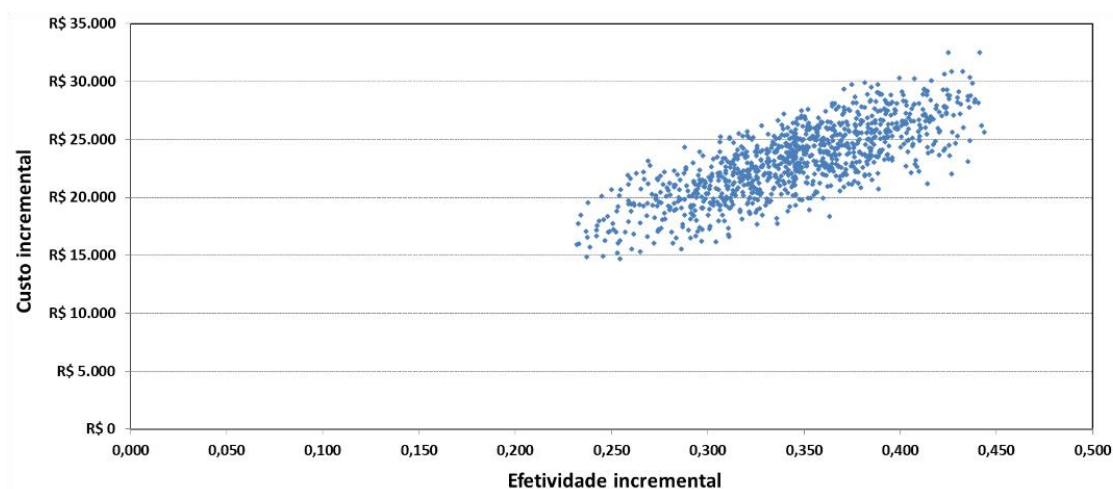
custo-efetividade hipotetizado para o Brasil (R\$ 98.241 por ano livre de progressão, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional, no ano de 2018) (**Figura 2**).

Figura 2. Análise de sensibilidade da RCEI para pacientes com 60Kg ou mais de peso corporal.



A análise de sensibilidade probabilística para pacientes com menos de 60Kg mostrou que as iterações se concentraram no quadrante 1, onde há maior custo com maior efetividade, ficando abaixo do limiar de custo-efetividade hipotetizado para o Brasil (R\$ 98.241 por ano livre de progressão, equivalente a três vezes o PIB per capita nacional, no ano de 2018) (**Figura 3**).

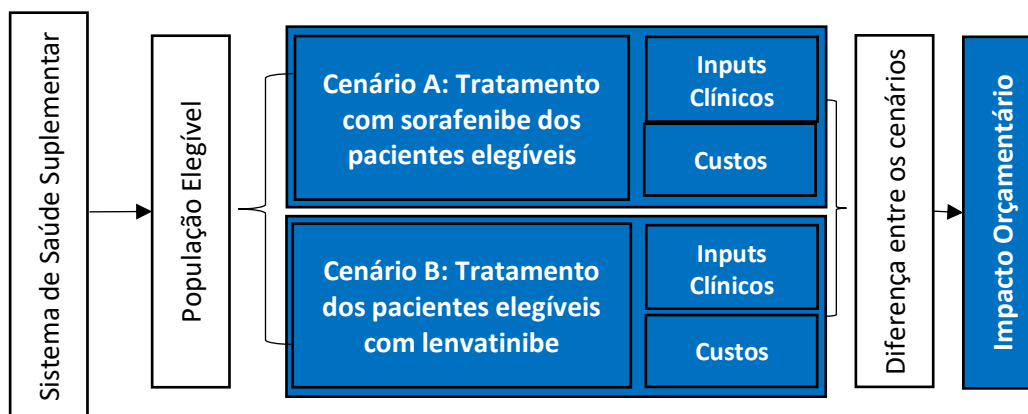
Figura 3. Análise de sensibilidade da RCEI para pacientes com menos de 60Kg de peso corporal.



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 crítica da AIO encontra-se no **Anexo 4** do presente documento. A **Figura 4** apresenta o esquema seguido para a AIO.

Figura 4. Esquemática da análise impacto orçamentário



A AIO foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

- 1) Definição da doença: tratamento de primeira linha do carcinoma hepatocelular.
- 2) Modelo: o proponente não especificou o software usado para a produção da AIO. Nesta análise crítica foi utilizado o software Microsoft Excel® para simular o impacto financeiro da introdução do lenvatinibe no mercado de saúde suplementar.
- 3) Perspectiva: saúde suplementar.
- 4) Horizonte temporal: cinco anos.
- 5) Cenários adotados para comparação:
 - Cenário referência: cenário atual no qual o reembolso do novo tratamento não é realizado.

- Cenário projetado: cenário alternativo simulando o reembolso do lenvatinibe para o tratamento de primeira linha do CHC utilizando diferentes porcentagens de participação de mercado (participação progressiva)

6) Comparador: sorafenibe (opção disponível no último rol da ANS).

7) Delimitação da população de interesse: A estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento de primeira linha para CHC foi realizada a partir da abordagem epidemiológica e todas as fontes foram referenciadas e um fluxograma apresentado.

O **Quadro 7** apresenta a estimativa do número de pacientes elegíveis entre os anos 2020 a 2024, atendidos pela saúde suplementar.

Quadro 7. Estimativa do número de pacientes elegíveis para o tratamento de primeira linha para CHC na saúde suplementar.

Ano	Número de pacientes elegíveis
2020	650
2021	654
2022	658
2023	662
2024	666
Total	3.290

8) Participação no mercado: foi assumido que no cenário atual, 100% dos pacientes receberiam sorafenibe. Para o cenário projetado, foi assumido que o lenvatinibe estaria disponível gradualmente para 50% da população elegível após cinco anos. Foi considerado que a participação no mercado aumentaria 10% a cada ano. O **Quadro 8** apresenta a progressão estimada de participação no mercado.

Quadro 8. Progressão estimada de participação no mercado do lenvatinibe para tratamento de CHC (primeira linha).

Cenário referência	2020	2021	2022	2023	2024
Lenvatinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Sorafenibe	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário projetado	2020	2021	2022	2023	2024
Lenvatinibe	10%	20%	30%	40%	50%
Sorafenibe	90%	80%	70%	60%	50%

Quadro 9. Estimativa do número de pacientes elegíveis para cada um dos dois tratamentos de primeira linha para CHC - na saúde suplementar. Cenário referência (sem lenvatinibe) e alternativo (com lenvatinibe)

Cenário Referência				Cenário Projetado			
Ano	Lenvatinibe	Sorafenibe	Total	Ano	Lenvatinibe	Sorafenibe	Total
2020	0	650	650	2020	65	585	650
2021	0	654	654	2021	130	523	654
2022	0	658	658	2022	197	460	658
2023	0	662	662	2023	264	397	662
2024	0	666	666	2024	333	333	666
Total	0	3.290	3.290	Total	991	2.299	3.290

9) Custos considerados: custos e fontes foram apresentados pelo proponente. Os custos dos medicamentos foram calculados usando como referência a tabelas da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando preço fábrica e ICMS de 18% (março de 2019). Como há variação na dosagem dos medicamentos de acordo com o peso do paciente, e consequente impacto nos custos, foi calculado o impacto orçamentário incremental considerando que todos os

pacientes elegíveis apresentariam 60Kg ou mais de peso corporal (cenário base) e também considerando que todos apresentariam menos de 60kg de peso corporal (cenário alternativos).

Na planilha de AIO do proponente, foi considerado o custo mensal do tratamento por paciente, considerando a tabela CMED 2019, preço fábrica com ICMS de 18%. De acordo com o proponente, como os pacientes apresentam medianas de sobrevida livre de progressão menores que 12 meses, com base no estudo de Kudo 2018, o custo do tratamento mensal foi multiplicado pela mediana de sobrevida livre de progressão relacionada ao tratamento (lenvatinibe 7,4 meses e sorafenibe 3,7 meses), uma vez que o paciente não deve mais receber o tratamento caso a doença progrida.

No entanto, há algumas considerações sobre esta abordagem:

- como já foi adotada uma análise estática ao assumir números fixos de pacientes elegíveis ao longo dos anos (determinística), considerar a adição de uma abordagem acrescentando os dados de sobrevida pode não ser apropriado;
- a incorporação de dados de sobrevida seria mais apropriada caso fosse usada uma abordagem dinâmica (como um modelo de Markov, por exemplo);
- o uso de valores de mediana em análises econômicas adiciona mais imprecisão ao modelo, uma vez que esta medida tendência central valoriza os valores extremos;
- os dados de sobrevida livre de progressão são originados de um único ensaio clínico e a certeza da evidência para este desfecho foi considerada moderada;
- sobrevida livre de progressão pode ser considerada um desfecho subjetivo, com definições não padronizadas.

Considerando os comentários acima, uma segunda AIO (e sua respectiva análise de sensibilidade para peso) foi apresentada desconsiderando o ajuste para a sobrevida. Teremos assim, duas estimativas de impacto orçamentário, entendendo que o valor real estará entre os dois resultados apresentados.

Para ambas as abordagens de AIO foram considerados os valores dos medicamentos constantes na Tabela CMED 01/02/20219 (atualizada em 06/06/2019), PF, ICMS 18% (**Tabela 3**).

Tabela 3. Custos dos tratamentos

Tratamento	Custo mensal	Custo anual COM ajuste para sobrevida	Custo anual SEM ajuste para sobrevida
Lenvatinibe 12mg dia*	R\$ 10.155,27	R\$ 75.148,99	R\$ 121.863,24
Lenvatinibe 8mg dia**	R\$ 6.764,18	R\$ 50.054,93	R\$ 81.170,16
Sorafenibe 800mg dia	R\$ 13.938,48	R\$ 51.572,376	R\$ 167.261,76

*: Cenário base; **: Cenário alternativo.

As quatro AIOs realizadas nesta análise crítica foram apresentadas na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados nas **Tabela 4 e 5**.

Tabela 4. Impacto orçamentário total SEM ajuste para sobrevida livre de progressão (em reais).

60Kg ou mais de peso corporal			
Período	Cenário Referência	Cenário Alternativo	Impacto Incremental
2020	108.720.144,00	105.769.240,20	-2.950.903,80
2021	109.389.191,04	103.451.064,62	-5.938.126,42
2022	110.058.238,08	101.096.570,23	-8.961.667,85
2023	110.727.285,12	98.705.757,02	-12.021.528,10
2024	111.396.332,16	96.278.625,00	-15.117.707,16
Total	550.291.190,40	505.301.257,08	-44.989.933,32

Menos de 60Kg de peso corporal			
Período	Cenário Referência	Cenário Alternativo	Impacto Incremental
2020	108.720.144,00	103.124.190,00	-5.595.954,00
2021	109.389.191,04	98.128.409,76	- 11.260.781,28
2022	110.058.238,08	93.063.756,24	-16.994.481,84
2023	110.727.285,12	87.930.229,44	-22.797.055,68
2024	111.396.332,16	82.727.829,36	-28.668.502,80
Total	550.291.190,40	464.974.414,80	-85.316.775,60

Tabela 5. Impacto orçamentário total, COM ajuste para sobrevida livre de progressão (7,4 meses para lenvatinibe e 3,7 meses para sorafenibe) (em reais).

60Kg ou mais de peso corporal			
Período	Cenário Referência	Cenário Alternativo	Impacto Incremental
2020	33.522.044,40	35.054.524,83	1.532.480,43
2021	33.728.333,90	36.812.156,06	3.083.822,16
2022	33.934.623,41	38.588.648,59	4.654.025,18
2023	34.140.912,91	40.384.002,42	6.243.089,51
2024	34.347.202,42	42.198.217,54	7.851.015,13
Total	169.673.117,04	193.037.549,44	23.364.432,40

Menos de 60Kg de peso corporal			
Período	Cenário Referência	Cenário Alternativo	Impacto Incremental
2020	33.522.044,40	33.423.410,54	-98.633,86
2021	33.728.333,90	33.529.852,23	-198.481,68
2022	33.934.623,41	33.635.079,96	-299.543,45
2023	34.140.912,91	33.739.093,74	-401.819,17
2024	34.347.202,42	33.841.893,56	-505.308,85
Total	169.673.117,04	168.169.330,04	-1.503.787,00

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

National Institute for Health and Care Excellence (NICE).

O NICE recomenda o uso do lenvatinibe como uma opção para carcinoma hepatocelular não tratado, avançado e não ressecável em adultos, apenas na vigência destas duas situações: (a) pacientes com classificação Child-Pugh A, ECOG 0-1 e (b) a empresa produtora fornecer acordo comercial de negociação de preço (<https://www.nice.org.uk/guidance/TA551/chapter/1-Recommendations>).

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)

O CADTH recomenda o uso do lenvatinibe como uma opção para carcinoma hepatocelular não tratado, avançado e não ressecável em adultos, apenas na vigência destas duas situações: (a) pacientes com classificação Child-Pugh A, ECOG 0-1 e (b) ao planejamento de custos com o tratamento não ultrapasse os custos do tratamento equivalente com sorafenibe

(https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10175LenvatinibHCC_fnRec_2019-07-23_ApprovedByChair_Post_24Jul2019_final.pdf).

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 lenvatinibe 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 lenvatinibe para o subgrupo de pacientes especificado (primeira linha) pode aumentar a probabilidade do uso *off-label* do lenvatinibe para outros subgrupos (como tratamento de segunda linha, por exemplo).

5.8. Considerações finais

A inclusão de lenvatinibe ao Rol da ANS representaria uma opção terapêutica adicional ao sorafenibe, que já se encontra incorporado para a mesma condição clínica. As evidências sobre a efetividade e a segurança são baseadas em um único ensaio clínico, com 954 participantes e com alto risco de viés. O estudo mostrou pequeno benefício com o uso do lenvatinibe quando comparado com o sorafenibe quanto à sobrevida global (aumento de 1,3 meses; evidência de qualidade moderada), sobrevida livre de progressão (3,7 meses; evidência de baixa qualidade) e taxa de resposta objetiva (evidência de baixa qualidade). Não foi observada diferença na qualidade de vida. O perfil de toxicidade dos dois medicamentos se mostrou diferente em termos dos tipos de eventos adversos mais frequentemente observados com o uso, o que poderia favorecer pacientes com risco maior de diferentes eventos adversos. A avaliação de custo-efetividade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$104.563,714 (pacientes com $\geq 60\text{Kg}$) por ano de vida ganho com o uso do lenvatinibe em comparação ao sorafenibe. Em cinco anos, o impacto orçamentário incremental com a disponibilização

de lenvatinibe seria de R\$23.364.432,40 (pacientes com $\geq 60\text{Kg}$) em comparação com o cenário atual (apenas sorafenibe) considerando um ajuste para a mediana de sobrevida livre de doença estimada com o uso dos medicamentos; entretanto, este impacto seria negativo, com redução de - R\$44.989.933,32, considerando apenas a estimativa epidemiológica determinística para a frequência da doença. Assim, espera-se que o real impacto orçamentário esteja compreendido entre estes dois extremos.

6. REFERÊNCIAS

Anvisa 2019. Lenvima®. Mesilato de lenvatinibe. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp. Acessado EM 11 de fevereiro de 2020.

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

Guo Tao, Liu P, Yang J, et al. Evaluation of Targeted Agents for Advanced and Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis. J Cancer.2019; 10(190):4671-8.

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.

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.

Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet (London, England).2018;391(101260):1163-73.

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]. Methodology checklist 2: randomised controlled trials. Disponível em: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>. Acessado em 11 de fevereiro de 2020.

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

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				suplemento
Autores	2	Identifica os autores.	x				capa
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		x			-
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.		x			-
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		x			-
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				20
Métodos							

Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		21
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	x				22
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				21
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				21
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				21
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				20, 21, 26
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				20, 21, 26
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				20
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		-
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				29
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			-

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				29
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			x		52
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				31-38
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).			x		36
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.		x			-
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				45
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			-
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				46

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não foi apresentada declaração de conflitos de interesse
4.1	Não	Não foi apresentado resumo executivo
4.2	Não	Não foi apresentado resumo executivo
5	Não	Não faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.
7.1	Parcial	Em se tratando se uma nova tecnologia, seria recomendado buscar em bases de estudos em andamento e na literatura cinzenta
8.4	Parcial	Foram consideradas avaliações econômicas – o que não faz sentido para um PTC que se propõe a avaliar a efetividade e a segurança. Em se tratando se uma nova tecnologia, seria recomendado considerara adicionalmente estudos observacionais longitudinais comparativos para avaliação de desfechos de segurança
8.6	Parcial	Não apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.
9.2	Parcial	A avaliação da qualidade metodológica do estudo incluído está incompleta e sem justificativas. Além disso, foi pontuado que o estudo não usou método para preservar o sigilo de alocação, o que está claramente descrito no estudo incluídos (uso de sistema eletrônico)
9.4	Parcial	Para os eventos adversos não foi apresentado medida resumo e suas respectivas medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).
10	Não	Não há seção 'Discussão'.

12	Não	As recomendações não consideram a relevância clínica dos resultados encontrados com o uso de lenvatinibe: - Aumento de 1,3 meses na sobrevida global - Aumento de 3,7 meses na sobrevida livre de progressão - Aumento de 5,2 no tempo para progressão
----	-----	---

ANEXO 2. Quadro-resumo das características do estudo incluído REFLECT [Kudo 2018]

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos	Financiamento
---------------------------	----------------------------	--------	-------------------------------	------------------------------------	-----------	---------------

Kudo 2018	Ensaio clínico randomizado, fase 3, multicêntrico, não inferioridade	Finalizado	<p>Inclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CHC não ressecável confirmado histológica ou citologicamente, ou clinicamente de acordo com os critérios da <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>. • Presença de pelo menos uma lesão alvo mensurável de acordo com o mRECIST • BCLC B ou C • Child-Pugh A • ECOG 0 ou 1 • Pressão sanguínea controlada, função hepática, medular, renal e pancreática adequadas. <p>Exclusão:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 50% ou mais de ocupação hepática, com invasão clara do ducto biliar, ou invasão da veia porta principal • Tratamento sistêmico prévio para CHC <p>Amostra: 954</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Lenvatinibe 12 mg/dia por via oral para pacientes com peso ≥ 60 kg ou 8 mg/dia para peso < 60 kg em ciclos de 28 dias (n=478). • Sorafenibe 400 mg por via oral 2x/dia em ciclos de 28 dias (n=476). 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão • Tempo até progressão • Taxa de resposta objetiva, • Qualidade de vida • Segurança 	Eisai Limited
--------------	---	------------	--	---	---	---------------

BCLC: *Barcelona Clinic Liver Cancer*; CHC: *Carcinoma hepatocelular*; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; mRECIST: *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours modificado*.

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

Lenvatinibe para o tratamento de primeira linha de carcinoma hepatocelular avançado ou não ressecável

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				capa
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				capa
Resumo	3	Fornecer 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	Fornecer um relato do contexto mais amplo do estudo e apresentar a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		x			-
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descrever as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				15
Contexto e localização	6	Indicar as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descrever a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				7
Comparadores	8	Descrever as intervenções ou estratégias sob comparação e justificar sua escolha.	x				7

Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				7
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				7
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				7
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				8
Mensuração e valor dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.	x				12
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
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	-

[illegible]

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				19

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
4	Não	Não fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.
17	Parcial	Não descreve métodos para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo.
21	Parcial	Não 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.
22	Não	Não declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							

[illegible]

Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				5
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	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		8
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		8
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	-
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).	x				8
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	8
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				8

Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x				8
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x				8
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				10

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 n°	Não / Parcial	Justificativa
14	Parcial	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas, mas a abordagem não parece apropriada (sobrevida)
15	Parcial	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas, mas a abordagem não parece apropriada (sobrevida)
22	Não	Não apresenta as limitações da análise

23

Não

Não declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo

(inserir outras linhas se necessário)

