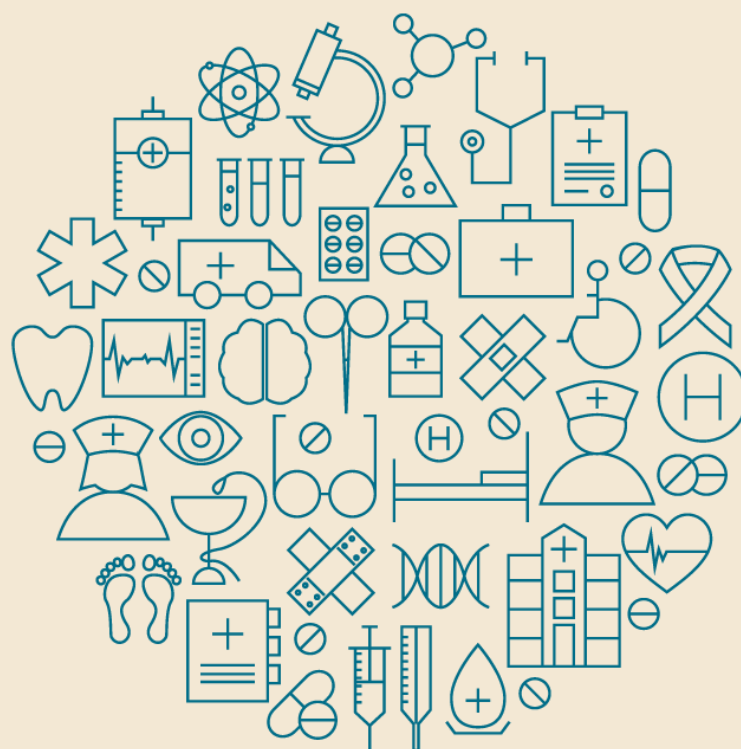


**Vismodegibe e carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia**



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

**Vismodegibe e carcinoma basocelular avançado  
(metastático ou localmente avançado) que não sejam  
candidatos à cirurgia ou radioterapia**

**Elaborado por:**

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

**São Paulo - SP**

**Maio/2020**

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

## SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica .....	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	9
3.2. Tratamento recomendado.....	10
4. A Tecnologia .....	11
4.1. Descrição .....	11
4.2. Ficha técnica .....	11
5. Análise da evidência.....	16
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	16
5.2. Avaliação crítica da demanda .....	17
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	21
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) .....	22
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	24
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	27
5.7. Implementação .....	28
5.8. Considerações finais.....	28
6. Referências .....	29

## LISTA DE FIGURAS

<i>Figura 1 Linhas de cuidado atual e após a inserção da tecnologia .....</i>	<i>11</i>
<i>Figura 2 Modelo de Markov apresentado pelo proponente .....</i>	<i>23</i>
<i>Figura 3 Impacto orçamentário total.....</i>	<i>27</i>

## LISTA DE TABELAS

<i>Tabela 1 Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento ...</i>	<i>5</i>
<i>Tabela 2 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO).....</i>	<i>16</i>
<i>Tabela 3 Avaliação das publicações selecionadas pelo proponente.....</i>	<i>18</i>
<i>Tabela 4 Pergunta PICOS considerada no relatório .....</i>	<i>19</i>
<i>Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do vismodegibe, de acordo com estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente .....</i>	<i>24</i>
<i>Tabela 6 Parâmetros epidemiológicos e de custo e fontes de dados .....</i>	<i>25</i>
<i>Tabela 7 Impacto orçamentário total.....</i>	<i>26</i>
<i>Tabela 8 Impacto orçamentário incremental.....</i>	<i>26</i>

## LISTA DE ANEXOS

Anexo I Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol

Anexo II Estratégias de busca

Anexo III Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo IV Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol

Anexo V Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol

Anexo VI 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.

## LISTA DE SIGLAS E DE ABREVIações

AES Avaliação econômica em saúde

AIO Análise de impacto orçamentário

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CBC Carcinoma Basocelular

CBCIa Carcinoma Basocelular localmente avançado

CBCm Carcinoma Basocelular metastático

DM Diferença de média

DMP Diferença de média padronizada

DUT Diretrizes de utilização

ECR Ensaio clínico randomizado

GRADE *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

Gy Gray

HR *Hazard ratio*

IC Intervalo de confiança

INCA Instituto Nacional do Câncer

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

PICO População, intervenção, comparador e desfecho (*outcome*)

PTC Parecer Técnico-Científico

QALY *Quality adjusted life years* (anos de vida ajustados à qualidade de vida)

RCEI Razão de custo-efetividade incremental

RR Risco relativo

SBOC Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SIGN *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

## 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, à análise de custo-efetividade e ao impacto orçamentário do Vismodegibe para carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) visando avaliar sua incorporação no Rol.

*Tabela 1 Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento*

<b>Nº de Protocolo</b>	<b>Nº da Unidade</b>	<b>Proponente</b>
43637.43GK81jzlf62s	9564935	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica



## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Vismodegibe (Erivedge®)

**Indicação:** Pacientes com carcinoma basocelular (CBC) avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia

**Introdução:** O CBC é considerado a doença maligna mais comum, representando 70 a 80% dos cânceres de pele do tipo não melanoma. O rol atual da Agência Nacional de Saúde Suplementar contempla o tratamento quimioterápico para pacientes portadores de carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia.

**Pergunta:** O uso do vismodegibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia quando comparado aos melhores cuidados de suporte?

**Evidências científicas:** Foram identificados três estudos de fase 2 avaliando a eficácia e a segurança do vismodegibe em participantes com CBC metastático (CBCm) ou localmente avançado (CBCla). Não foram identificados estudos comparativos. O desfecho de sobrevida global não foi avaliado em nenhum dos estudos. A sobrevida livre de progressão foi de 9,3 meses (IC95% 7,4 a 16,6) para participantes com CBCm e de 12,9 meses (IC95% 10,2 a 28), para participantes com CBCla, no estudo STEVIE. A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada no estudo STEVIE, com melhora clinicamente significativa ( $\geq 10$  pontos) para o domínio em participantes com CBCla, mas não para os domínios sintomas e função. As taxas de resposta objetivas variaram de acordo com a presença ou não de metástases. Para participantes com CBCm, o estudo Erivance evidenciou taxa de resposta de 48,5% (IC95% 30,8 a 66,2) em 39 meses. No estudo STEVIE, a taxa de resposta foi de 36,9% (IC95% 26,6 a 48,1). No estudo EAS, a taxa de resposta objetiva foi de 30,8% (IC95% 17,0 a 47,6), sendo a taxa de resposta completa de 5,1%. A taxa de resposta objetiva em participantes com doença localmente avançada foi de 60,3% (IC95% 47,2 a 71,7) no estudo Erivance e de 68,5% (IC 95% 65,7 a 71,3) no estudo STEVIE. No estudo EAS, a taxa de resposta objetiva foi de 46,4% (IC95% 33,0 a 60,3), e a taxa de resposta completa de 10,7%. Eventos adversos graves ocorreram em 34,6% dos participantes do estudo Erivance, sendo 8,7% dos casos considerados como decorrentes do tratamento com vismodegibe. No estudo STEVIE, eventos adversos graves ocorreram em 23,8% dos participantes. Mortes atribuídas aos eventos adversos ocorreram em 3,8% dos participantes. No estudo EAS, a incidência de eventos adversos graves foi de 15,1%, a incidência de eventos adversos associados à

interrupção de tratamento foi de 5,9% e a incidência de mortes associadas a eventos adversos de 2,5%. Devido à ausência de estudos com braços comparativos, os achados de eficácia e de segurança são associados à considerável incerteza.

**Avaliação econômica:** O proponente apresentou análise econômica de modelo de sobrevida particionada com base nos achados do estudo STEVIE. Os estados utilizados no modelo foram sobrevida livre de progressão, progressão e morte. A idade utilizada para o caso base foi de 70 anos, de acordo com os dados do estudo STEVIE. O horizonte temporal foi tempo de vida, e a perspectiva empregada foi a da saúde suplementar. A taxa de desconto aplicada foi de 5%. Como os estudos disponíveis não envolveram braço comparador, os proponentes utilizaram os dados de pacientes tratados com vismodegibe e não respondentes do estudo STEVIE para as comparações realizadas. Os desfechos avaliados foram anos de vida ganhos e QALYs. Para a composição de custos, foram utilizados os custos médicos diretos, incluindo custos com medicamentos, monitoramento e manejo de eventos adversos. As fontes de informação para a valoração destes recursos foram a tabela CBHPM, dados de literatura e dados de microcusteio. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 178.554 /ano de vida ganho e de R\$ 235.787/QALY. Estes achados devem ser interpretados com cautela. A utilização de dados de pacientes tratados com vismodegibe e não respondentes do estudo STEVIE como comparador pode não representar o grupo comparador pretendido. Os valores de utilidades utilizados no modelo não foram localizados na literatura referenciada. Os dados dos estudos Erivance não mostram melhora da qualidade de vida associada ao tratamento com vismodegibe. Os dados do estudo STEVIE demonstram melhora clinicamente significativa apenas para o domínio emocional em participantes com CBCIa, mas não para os domínios sintomas e função ou para pacientes com CBCm.

#### **Avaliação de impacto orçamentário:**

A avaliação de impacto orçamentário apresentada pelo proponente foi avaliada em dois cenários distintos: o primeiro considerou a adoção gradual do medicamento após a incorporação e o segundo cenário considerou a conversão total dos pacientes com CBC avançado para o tratamento com vismodegibe. Para o cenário de ganho de *market share* gradual, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 4.780.830 no primeiro ano e de R\$ 70.965.435 no período de 5 anos. Para o cenário de ganho total de mercado, os resultados da análise de impacto orçamentário incremental indicaram um impacto de R\$ 47.808.297 no primeiro ano e um total acumulado de R\$ 244.722.520 milhões em 5 anos. Os parâmetros epidemiológicos e de custos utilizados pelo proponente foram utilizados para a

verificação destes resultados, chegando-se a uma estimativa de impacto orçamentário incremental de R\$5.917.170 no primeiro ano e de R\$92.162.499 para o período de cinco anos.

**Experiência internacional:** O NICE não recomenda o uso de vismodegibe para o tratamento de CBC metastático ou localmente avançado em pacientes sem indicação de cirurgia ou radioterapia, considerando que a melhor alternativa de tratamento é o melhor cuidado de suporte. Estas recomendações levam em consideração a incerteza da eficácia do tratamento e o fato do tratamento não ser considerado como custo-efetivo. O CADTH apresentou uma recomendação condicional ao financiamento do tratamento com vismodegibe, mediante negociação de preço com a indústria para que o tratamento possa ser considerado custo-efetivo.

**Considerações Finais:** As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e a segurança do vismodegibe para tratamento do carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) em pacientes que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia são baseadas em estudos fase 2. Não foram identificados estudos comparativos, randomizados ou não, que tenham avaliado a efetividade e segurança do vismodegibe para esta população. A ausência de estudos comparativos se associa a alto nível de incerteza em relação aos resultados de eficácia e de segurança do medicamento, não podendo ser realizado nenhum tipo de recomendação. A determinação de eficácia e segurança de uma tecnologia deve ser a condição inicial para subseqüentes análises econômicas e estimativas de impacto orçamentário. Esta condição não pôde ser atendida, frente às limitações das evidências disponíveis.

### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

#### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

O carcinoma basocelular (CBC) é um tumor de queratinócitos presentes na epiderme interfolicular ou nos folículos pilosos, acometendo cabeça e pescoço em 60% a 80% dos casos<sup>1</sup>. O crescimento do CBC é lento, progressivo e quase sempre assintomático, sendo confundido inicialmente com alergias, lesões de acne, nevus ou escoriações. Embora raramente evoluía com metástases, as complicações locais, relacionadas à invasão e destruição tecidual local, causam morbidade ao paciente.

A Organização Mundial de Saúde preconiza que a classificação histopatológica dos CBC seja realizada com base nos diferentes padrões de crescimento. Essa classificação, determina os subtipos nodular, superficial e infiltrativo. Adicionalmente, o CBC micronodular foi reconhecido como um subtipo, considerando o alto risco de recorrência<sup>2</sup>.

O CBC é considerado a doença maligna mais comum, representando 70 a 80% dos cânceres de pele do tipo não melanoma. No Brasil, foram observados em 2015, 1.137 óbitos pela doença em homens e 821 em mulheres. Embora a taxa de letalidade dos CBCs seja bem menor que a taxa de letalidade dos melanomas, a mortalidade total associada aos CBCs é alta, em virtude da elevada incidência da doença.

O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima 165.580 novos casos de câncer de pele não-melanoma, com 85.170 casos em homens e 80.410 casos em mulheres, correspondendo a 82,53 casos novos a cada 100 mil homens e 75,84 para cada 100 mil mulheres em 2018. Estas estimativas confirmam o CBC como o tipo de câncer mais incidente em ambos os sexos<sup>3</sup>.

Os fatores de risco para CBC envolvem questões genéticas e ambientais. Os fatores genéticos envolvem alterações em genes como o PTCH e o TP53. Os fatores ambientais incluem a exposição à radiação solar intensa e prolongada, sexo masculino, cor de pele clara, exposição prévia à radioterapia e a imunossupressores<sup>4</sup>.

Adicionalmente, o histórico pessoal de CBC é um importante fator de risco. O risco de vir a desenvolver novos CBCs após a ocorrência do primeiro tumor é expressivo. A incidência de novas lesões na população de pacientes com quadro prévio de CBCs é dez vezes maior que a incidência observada na população geral.

Em relação ao impacto da doença, o CBC pode comprometer a qualidade de vida relacionada à saúde. Pacientes com lesões ulcerativas e maiores que 2 cm apresentam piores resultados de qualidade de vida relacionada à saúde, em virtude das questões estéticas e das preocupações relacionadas à expectativa de vida<sup>5</sup>. Do ponto de vista econômico, um estudo realizado com dados do estado de São Paulo estimou os custos de tratamento médico dos CBCs pagos pelos setores público e privado entre 2000 a 2007 em R\$ 37.773.449,92 e R\$ 25.640.970,74, respectivamente, referentes a um total de 42.184 casos<sup>6</sup>.

### **3.2. Tratamento recomendado**

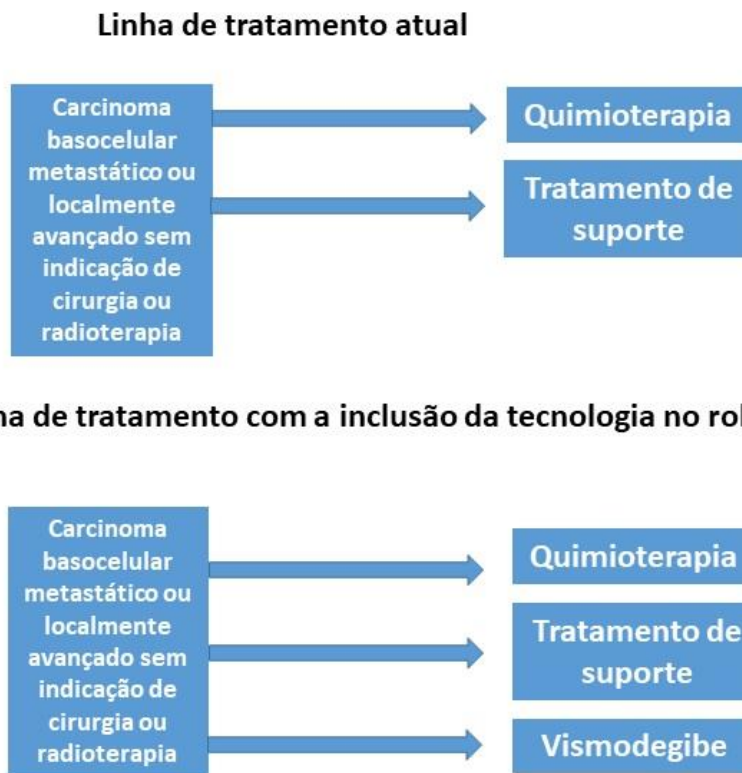
As diretrizes de tratamento da Associação Médica Brasileira, elaboradas em 2002, estabelecem que, preferencialmente, o tratamento do CBC deve ser precedido de biópsia para confirmação diagnóstica e determinação das características histológicas do tumor. O tratamento ideal envolve a remoção completa do tumor com margens livres de comprometimento neoplásico. As diretrizes apontam a radioterapia como uma técnica bastante usada no passado, porém com raras indicações para o tratamento do CBC no contexto atual. Existem ainda apontamentos sobre o tratamento tópico com o 5-Fluoracil ou imiquimod. O 5-Fluoracil tem sua utilidade no tratamento de lesões extrafaciais de baixo risco, mas não pode ser indicado para o tratamento de CBCs invasivos ou com envolvimento folicular. A quimioterapia pode ser utilizada na abordagem de doença localizada não responsiva a tratamento (não controladas) e para CBCs metastáticos, formas extremamente raras e letais de CBCs. Nesta situação, os esquemas mais efetivos são baseados em fármacos derivados de platina (cisplatina, carboplatina)<sup>7</sup>.

O rol de 2018 da ANS inclui o tratamento cirúrgico, por meio de diversos tipos de procedimentos como apresentado abaixo, assim como radioterapia.

- Exérese de lesão de pele e mucosas
- Exérese e sutura de lesões com ou sem rotação de retalhos
- Extensos ferimentos, cicatrizes ou tumores - excisão e retalhos cutâneos
- Extensos ferimentos, cicatrizes, ou tumores - exérese e enxerto cutâneo

O rol atual contempla o tratamento quimioterápico para pacientes portadores de carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia.

Figura 1 Linhas de cuidado atual e após a inserção da tecnologia



## 4. A TECNOLOGIA

### 4.1. Descrição

Vismodegibe

### 4.2. Ficha técnica

**Tipo:** Medicamento

**Princípio ativo:** Vismodegibe

**Nome comercial:** Erivedge®

**Apresentação:** Cápsulas de 150 mg

**Detentor do registro:** Roche Químicos e Farmacêuticos S.A

**Fabricante:** Roche

**Indicação aprovada na Anvisa:** Tratamento de pacientes adultos com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.

**Indicação proposta pelo proponente:** Tratamento de pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.

**Posologia e forma de administração:** A dose diária recomendada de Erivedge® é de 150 mg. Erivedge® deve ser administrado por via oral, uma vez por dia, com ou sem alimento. As cápsulas devem ser ingeridas inteiras e não devem ser abertas nem trituradas em hipótese alguma. O tratamento com Erivedge® deve ser mantido até a progressão da doença ou até toxicidade inaceitável. Interrupções de tratamento de até 4 semanas foram permitidas com base na tolerabilidade individual. O benefício de continuar o tratamento deve ser avaliado regularmente, sendo que a duração ideal da terapia varia para cada paciente.

**Contraindicações:** Erivedge® está contraindicado para pacientes com hipersensibilidade conhecida a vismodegibe ou a qualquer excipiente contido na fórmula do medicamento. Erivedge® está contraindicado a mulheres grávidas (vide item “Advertências e Precauções – Gravidez”). Erivedge® está contraindicado a mulheres que estejam amamentando durante o tratamento e durante 24 meses após a última dose, por causa do seu potencial de provocar sérios defeitos no desenvolvimento de lactentes e crianças. O uso de Erivedge® é contraindicado em mulheres com potencial para engravidar que não cumprem o programa de prevenção de gravidez de Erivedge® (vide item “Advertências e Precauções – Contracepção”). O uso de Erivedge® é contraindicado para homens que não cumprem o programa de prevenção de gravidez do Erivedge® (vide item “Advertências e Precauções – Contracepção”). Erivedge® não deve ser coadministrado com erva-de-são-joão (Hypericum perforatum).

**Precauções:** Erivedge® pode provocar óbito embriofetal ou defeitos graves ao nascimento quando administrado a gestantes. Os inibidores da via Hedgehog, como o Erivedge®, demonstraram-se embriotóxicos e/ou teratogênicos em várias espécies de animais e podem provocar defeitos da linha média, falta de dedos, e outras malformações irreversíveis no embrião ou feto em desenvolvimento. Gravidez e lactação: Não existe nenhum estudo adequado ou bem controlado em gestantes utilizando Erivedge®. Foi demonstrado que vismodegibe é embriotóxico e teratogênico em animais. Devido ao seu papel chave na via hedgehog na embriogênese e aos efeitos conhecidos de vismodegibe sobre o

desenvolvimento pré e pós-natal, mulheres com possibilidade de engravidar devem ser orientadas a evitar a gravidez durante o tratamento com Erivedge® e durante 24 meses após a última dose. Gestantes não devem utilizar Erivedge® por causa do risco de óbito embriofetal ou dos graves defeitos de nascimento que este medicamento pode provocar. Critério de definição de mulher em idade fértil: mulher sexualmente madura; que menstruou em qualquer momento durante os últimos 12 meses consecutivos; que não tenha sofrido histerectomia ou ooforectomia bilateral, ou que não tenha confirmação médica de falência ovariana prematura permanente; que não tenha genótipo XY, síndrome de Turner ou agenesia uterina; que se tornou amenorreica após terapia contra câncer, incluindo tratamento com Erivedge®. O profissional de saúde deverá orientar os pacientes para que eles entendam e reconheçam as condições sobre a prevenção de gravidez durante o tratamento com Erivedge®. Aconselhamento a pacientes do sexo feminino Mulheres em idade fértil devem entender que: - Erivedge® pode expor o feto a risco teratogênico; - Ela não deve utilizar Erivedge® se estiver grávida ou planeja engravidar; - Ela deve apresentar resultado negativo em um teste de gravidez realizado por um profissional de saúde nos 7 dias anteriores ao início do tratamento com Erivedge®; - Ela deve apresentar resultado negativo em um teste de gravidez mensal durante o tratamento, mesmo que a paciente se torne amenorreica; - Ela não deverá engravidar enquanto estiver em tratamento com Erivedge® e por 24 meses após a última dose; - Ela deverá ser capaz de cumprir as medidas contraceptivas eficazes; - Ela deve usar duas formas de contracepção recomendadas, a menos que se comprometa a não ter relação sexual (abstinência). Os métodos contraceptivos devem estar sendo usados no momento do início do tratamento, durante todo o tratamento com Erivedge® e por 24 meses após a última dose; - Ela deverá informar seu médico, durante o tratamento com Erivedge® ou até 24 meses após a última dose, se: engravidar ou, por alguma razão, achar que pode estar grávida; não apresentar um período menstrual esperado; parar de realizar a contracepção, a não ser que se comprometa a não ter relação sexual (abstinência); precisar trocar de contraceptivo durante o tratamento; - Ela não deverá amamentar durante o tratamento com Erivedge® e por 24 meses após a última dose. Aconselhamento a pacientes do sexo masculino Vismodegibe está presente no sêmen. Para evitar a potencial exposição fetal durante a gravidez, pacientes do sexo masculino devem entender que: - Erivedge® expõe o feto a risco teratogênico se o paciente realizar atividade sexual sem proteção com uma mulher grávida; - Ele deverá sempre utilizar a contracepção recomendada (vide subitem “Contracepção”); - Ele deverá informar seu médico caso sua parceira do sexo feminino engravide durante o tratamento com Erivedge® ou durante os 3 meses após a última dose. Contracepção Pacientes do sexo feminino em idade fértil devem usar dois métodos contraceptivos recomendados, incluindo um método altamente efetivo e um método de barreira. Os métodos



contraceptivos devem estar sendo usados no momento do início do tratamento, durante todo o tratamento com Erivedge® e por 24 meses após a última dose. Pacientes do sexo masculino devem sempre usar preservativo (com espermicida, se disponível), mesmo após vasectomia, durante relações sexuais com mulheres durante o tratamento com Erivedge® e por 3 meses após a última dose. Os métodos altamente efetivos recomendados são injeção hormonal de depósito, esterilização tubária, vasectomia e dispositivo intrauterino (DIU). Os métodos de barreira recomendados são qualquer preservativo masculino (com espermicida, se disponível) ou diafragma (com espermicida, se disponível). Teste de gravidez: Em mulheres em idade fértil, deve-se realizar um teste de gravidez sob supervisão médica nos 7 dias anteriores ao início do tratamento com Erivedge® e mensalmente durante o tratamento. Testes de gravidez devem ter uma sensibilidade mínima de 25 mIU/mL, conforme disponibilidade local. Pacientes que apresentem amenorreia durante o tratamento com Erivedge® devem continuar realizando o teste mensal de gravidez durante o tratamento. Efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal A fusão prematura das epífises (FPE) e a puberdade precoce foram relatadas em pacientes expostos ao Erivedge®. Em alguns casos de FPE, a fusão progrediu após a descontinuação do medicamento. Efeitos adversos irreversíveis sobre o crescimento dos dentes e fechamento prematuro da placa epifisária foram observados em ratos tratados com vismodegibe. Lactantes e Amamentação: Não se sabe em que extensão vismodegibe é excretado no leite materno. Devido ao seu potencial de provocar defeitos sérios para o desenvolvimento em lactentes e crianças, vismodegibe é contraindicado em mulheres que estejam amamentando enquanto estiverem utilizando vismodegibe ativamente, ou se tiverem feito uso do produto nos últimos 24 meses. Doação de sangue: Os pacientes não devem doar sangue nem hemoderivados enquanto estiverem em tratamento e durante 24 meses após a última dose de Erivedge®. Doação de sêmen Pacientes do sexo masculino não devem doar sêmen enquanto estiverem em tratamento com Erivedge® e por até 3 meses após a última dose do medicamento. Fertilidade Erivedge® pode prejudicar a fertilidade (vide “Comprometimento da fertilidade” no item “Segurança pré-clínica” da seção 3. Características Farmacológicas”). Foi observada amenorreia em estudos clínicos em mulheres com possibilidade de engravidar. A reversibilidade do comprometimento da fertilidade é desconhecida. Estratégias para preservação da fertilidade devem ser discutidas com as mulheres com possibilidade de engravidar antes do início do tratamento com Erivedge®. Excipientes: As cápsulas de Erivedge® contêm lactose monoidratada. Pacientes com problema hereditário raro de intolerância a galactose, deficiência de LAPP lactase ou má absorção de glucose-galactose não devem utilizar esse medicamento. Abuso e dependência do medicamento: Não há dados para relatar. Capacidade de Dirigir Veículos e Operar Máquinas Erivedge® tem mínima ou nenhuma influência na capacidade de dirigir veículos e usar

máquinas. Uso em Populações Especiais Gravidez e lactação Vide subitem “Geral” e item “Contraindicações” Uso Pediátrico A segurança e a eficácia de Erivedge® em pacientes pediátricos (menores de 18 anos) com CBC não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis em pacientes pediátricos com CBC. Devido às preocupações de segurança (vide item “Características farmacológicas - Efeitos no desenvolvimento pós-natal” e item “Advertências e precauções - Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento”), este medicamento não deve ser usado em crianças e adolescentes menores de 18 anos. A fusão prematura das epífises e a puberdade precoce foram relatadas em pacientes pediátricos expostos ao Erivedge® (vide itens “Advertências e Precauções - Efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal”, “Reações Adversas”, e “Características Farmacológicas – Segurança Pré-Clínica”). Uso Geriátrico Do número total de pacientes em estudos clínicos de Erivedge® com carcinoma basocelular avançado, aproximadamente 40% dos pacientes tinham 65 anos ou mais e nenhuma diferença geral com relação à segurança e eficácia foi observada entre esses pacientes e os mais jovens. Insuficiência Renal Não foi conduzido nenhum estudo clínico dedicado à avaliação do efeito da insuficiência renal na farmacocinética de vismodegibe. Os resultados da análise farmacocinética na população não demonstraram nenhum impacto da insuficiência renal leve a moderada na farmacocinética de vismodegibe. Nenhum ajuste de dose é requerido em pacientes com insuficiência renal. Insuficiência Hepática A farmacocinética, segurança e tolerabilidade de vismodegibe foram avaliadas em pacientes com disfunção hepática leve, moderada ou grave em estudo clínico dedicado, após múltiplas doses de vismodegibe. Os resultados demonstraram que não há impacto da insuficiência hepática na farmacocinética de vismodegibe. Nenhum ajuste de dose é requerido em pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. Até o momento, não há informações de que Erivedge® possa provocar doping. Precauções adicionais O paciente deve ser instruído a não compartilhar seu medicamento com outra pessoa. Quaisquer cápsulas não utilizadas ao final do tratamento devem ser imediatamente descartadas pelo paciente de acordo com os requerimentos locais.

**Eventos adversos:**

Os eventos adversos muito comuns incluíram náuseas, diarreia, constipação, vômitos, dispepsia, fadiga, redução de peso, redução do apetite, espasmos musculares, artralgia, dor nas extremidades, disgeusia, ageusia, amenorreia, alopecia.

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do vismodegibe, para carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado), em pacientes que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

### 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 2**.

*Tabela 2 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)*

<b>População</b>	Pacientes adultos com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Vismodegibe (Erivedge®)
<b>Comparação</b>	Melhores cuidados de suporte
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, segurança e desfechos econômicos.
<b>Tipo de estudo</b>	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e estudos de mundo real, além de estudos econômicos.

**Pergunta:** O uso do vismodegibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia quando comparado aos melhores cuidados de suporte?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, Cochrane Library, LILACS, *Centre for Reviews and Dissemination*, o proponente selecionou oito referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais; pacientes com CBC avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia, em uso de vismodegibe; com os desfechos de interesse (sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, segurança e desfechos econômicos).

Os critérios de exclusão não foram explicitados. Não foram utilizados limites temporais ou de idiomas na busca por evidências clínicas.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos foi realizada, por meio da utilização do checklist desenvolvido pelo *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

## 5.2. Avaliação crítica da demanda

O proponente apresentou uma pergunta PICO e estratégias de busca coerentes com a pergunta a que se refere a proposta.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo 1**, e considerou, de forma geral, os seguintes itens como adequados:

- Estratégia de busca;
- Bases e dados;
- Critérios de elegibilidade;
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);
- Avaliação do risco de viés.

As únicas ressalvas referem-se aos desenhos de estudo considerados na pergunta PICOS do proponente e à inclusão de revisões sistemáticas de baixa qualidade metodológica que incluíram estudos independentemente do desenho de estudo e metanálises não precedidas por revisão sistemática de literatura.

Dentre as referências selecionadas pelo proponente, foram consideradas somente os ensaios clínicos fase 2 que tivessem avaliado desfechos de relevância clínica, como taxa de resposta, sobrevida global, qualidade de vida e eventos adversos. Os proponentes não encontraram ensaios clínicos randomizados. Os motivos de exclusão dos estudos não considerados encontram-se na **Tabela 3**.

*Tabela 3 Avaliação das publicações selecionadas pelo proponente*

Publicações selecionadas pelo proponente - Estudo	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Sekulic et al. 2012 <sup>8</sup> Estudo ERIVANCE	X	
Sekulic et al. 2015 <sup>9</sup> Estudo ERIVANCE	X	
Sekulic et al. 2017 <sup>10</sup> Estudo ERIVANCE	X	
Chang et al. 2014 <sup>11</sup> Estudo EAS	X	
Basset-Seguin et al. 2015 <sup>12</sup> Estudo STEVIE	X	
Basset-Seguin et al. 2017 <sup>13</sup> Estudo STEVIE	X	
Chang et al. 2016 <sup>14</sup>		Análises agrupadas dos estudos ERIVANCE e EAS, não precedidas de revisão sistemática
Jacobsen et al. 2016 <sup>15</sup>		Revisão Sistemática com inclusão outras fontes de dados, como bases de dados secundárias e série de casos.

Estas publicações trazem informações a respeito de três estudos de fase 2: o estudo ERIVANCE<sup>8-10</sup>, o estudo EAS<sup>11</sup> e o estudo STEVIE<sup>12,13</sup>.

A fim de descartar a possibilidade de existência de ensaios clínicos randomizados ou de ensaios clínicos fase 2 não incluídos pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos. As estratégias de busca desenvolvidas e aplicadas nas bases MEDLINE via PubMed, Cochrane Library e Epistemonikos estão apresentadas no **Anexo 2**. A construção das estratégias de busca e o processo de seleção e estudos foram baseados nos critérios estabelecidos no PICO abaixo apresentado (**Tabela 4**).

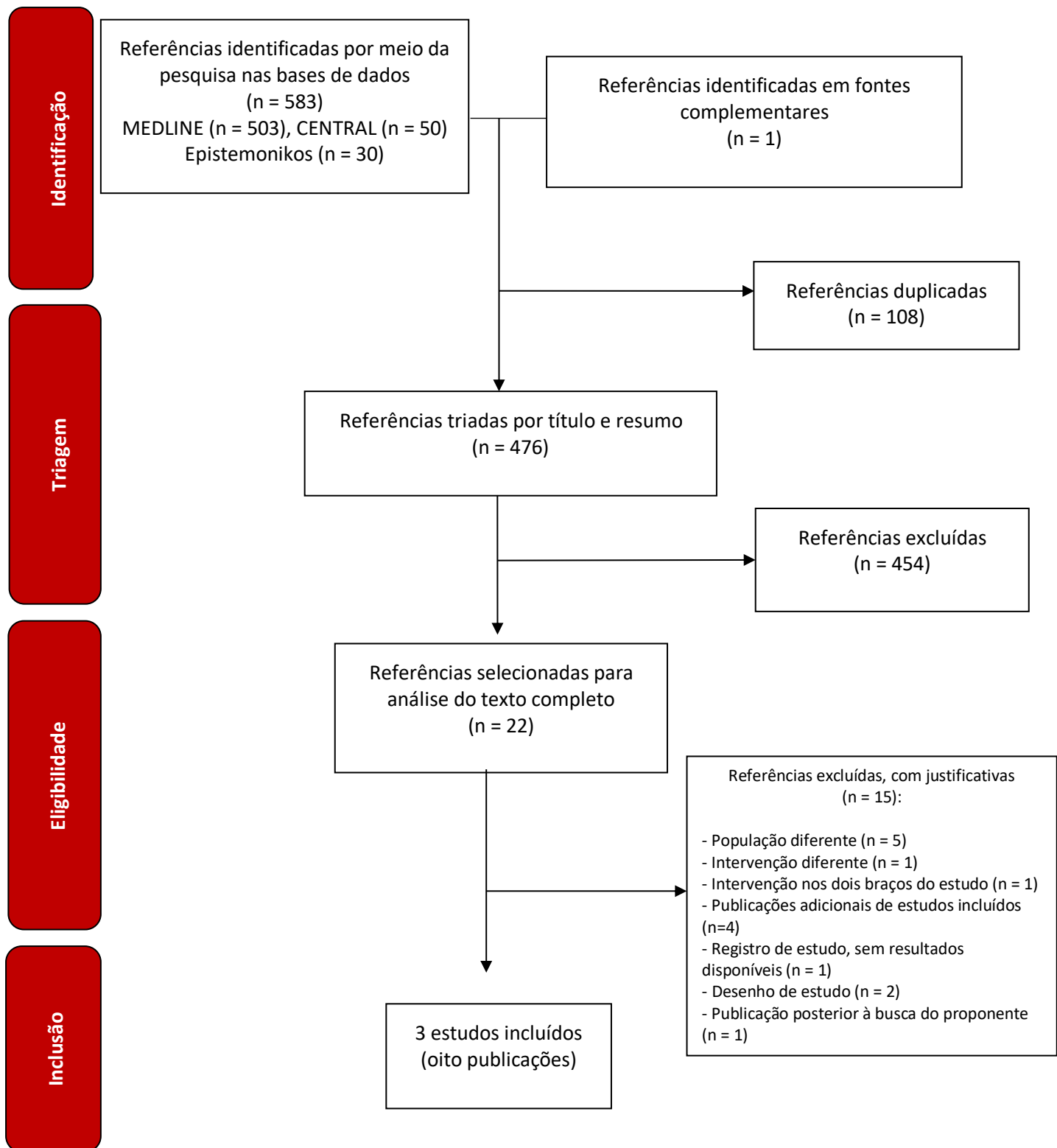
*Tabela 4 Pergunta PICOS considerada no relatório*

<b>População</b>	Pacientes adultos com carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia nem à radioterapia
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Vismodegibe (Erivedge®)
<b>Comparação</b>	Melhores cuidados de suporte, placebo ou diferentes regimes de quimioterapia
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxa de resposta, qualidade de vida, eventos adversos graves, mortes relacionadas a eventos adversos, eventos adversos de qualquer gravidade
<b>Tipo de estudo</b>	Ensaio clínico randomizado e, na ausência destes, estudos clínicos fase 2

Com base nos critérios de inclusão descritos, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, uma publicação adicional do estudo STEVIE foi incluída neste relatório<sup>16</sup>. Adicionalmente, foi localizada, por busca manual, uma publicação sobre o desfecho de qualidade de vida no estudo Erivance<sup>17</sup>.

O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 2**.

Figura 2 Fluxograma da seleção das evidências



### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo 3** descreve as principais características dos três estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) Desfechos avaliados; (5) Resultados da intervenção X comparador; (6) Limitações dos estudos. A análise da certeza da evidência pela metodologia GRADE não foi realizada, em virtude da ausência de dados comparativos, já que todos os estudos incluídos são estudos de braço único.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida, taxa de resposta objetiva, eventos adversos graves e eventos adversos de qualquer gravidade.

#### *Sobrevida global*

Nenhum dos estudos avaliou o desfecho de sobrevida global.

#### *Qualidade de vida*

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada no estudo STEVIE, por meio da aplicação da escala Skindex-16. Esta escala foi desenvolvida para avaliar qualidade de vida em pacientes com quadros dermatológicos em geral. Observou-se melhora clinicamente significativa ( $\leq 10$  pontos) para o domínio emoção (redução de 17,9 pontos ao final do estudo (mediana)), apenas em participantes com CBCla, mas não para os domínios sintomas e função. Participantes com CBCm não apresentaram melhora clinicamente significativa na qualidade de vida ao longo do tratamento, com piora da qualidade de vida no domínio função ao final do estudo. No estudo Erivance, ao final do estudo, os participantes não apresentaram melhora nos domínios físico (-2,86, variando entre -7,39 a 1,66) ou emocional (-3,8, variando entre -10,55 a 2,96) do SF-36<sup>17</sup>.

#### *Sobrevida livre de progressão*

Na análise interina do estudo Erivance, a sobrevida livre de progressão foi de 9,5 meses (IC 95% 7,4 – 11,1) para participantes com CBCm e também de 9,5 meses (IC 95% 7,4 – 14,8) para participantes com CBCla. As análises em 39 meses, evidenciaram sobrevida livre de progressão de 9,3 meses (IC 95% 7,4 – 16,6) para participantes com CBCm e de 12,9 meses (IC 95% 10,2 – 28), para participantes com CBCla.

#### *Taxa de resposta objetiva*



As taxas de resposta objetivas foram avaliadas por critérios estabelecidos pelos investigadores no estudo ERIVANCE e pelos critérios RECIST nos estudos EAS e STEVIE. Para pacientes com CBCm, o estudo Erivance evidenciou taxa de resposta de 48,5% (IC95% 30,8 a 66,2) em 39 meses. No estudo STEVIE, a taxa de resposta foi de 36,9% (IC95% 26,6 a 48,1). No estudo EAS, a taxa de resposta objetiva foi de 30,8% (IC95% 17,0 a 47,6), sendo a taxa de resposta completa de 5,1%.

As taxas de resposta objetiva em participantes com CBCla foi de 60,3% (IC 95% 47,2-71,7) no estudo Erivance e de 68,5% (IC 95% 65,7-71,3) no estudo STEVIE. No estudo EAS, a taxa de resposta objetiva foi de 46,4% (IC95% = 33,0-60,3), e a taxa de resposta completa de 10,7%.

#### *Eventos adversos graves*

Eventos adversos graves ocorreram em 34,6% dos participantes do estudo Erivance, sendo 8,7% dos casos considerados como decorrentes do tratamento com vismodegibe. No estudo STEVIE, eventos adversos graves ocorreram em 23,8% dos participantes. Mortes atribuídas aos eventos adversos ocorreram em 3,8% dos participantes. No estudo EAS, a incidência de eventos adversos graves foi de 15,1%, a incidência de eventos adversos associados à interrupção de tratamento foi de 5,9% e a incidência de mortes associadas a eventos adversos de 2,5%.

#### *Eventos adversos de qualquer gravidade*

No estudo STEVIE, eventos adversos de qualquer gravidade ocorreram em 98% dos participantes. Os eventos adversos mais frequentes foram os espasmos musculares (66%), alopecia (62%), disgeusia (55%), perda de peso (41%), astenia (24%) e apetite diminuído (25%). No estudo EAS, os eventos adversos ocorreram em 97,5% dos participantes.

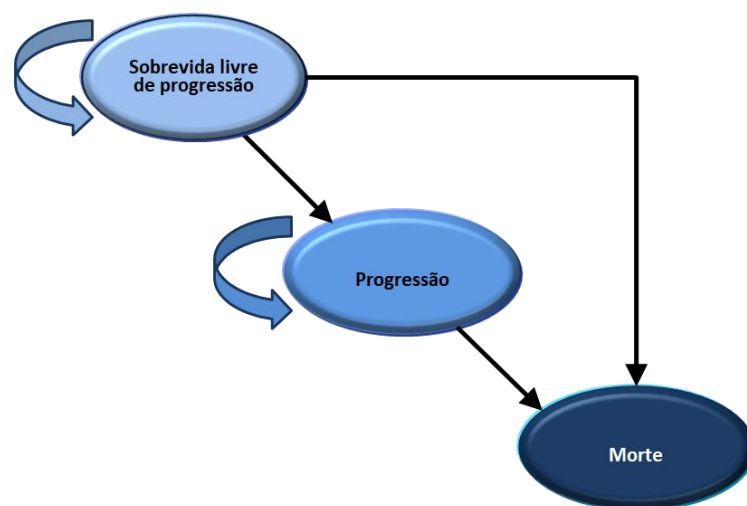
### **5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)**

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

Na análise apresentada, foi utilizado modelo de sobrevida particionada com base nos achados do estudo STEVIE. Esta análise utiliza as curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de progressão para

inferir as probabilidades de transição de estado. Os estados utilizados no modelo foram sobrevida livre de progressão, progressão e morte (**Figura 2**). A idade utilizada para o caso base foi de 70 anos, de acordo com os dados do estudo STEVIE. O horizonte temporal foi tempo de vida, e a perspectiva empregada foi a da saúde suplementar. A taxa de desconto aplicada foi de 5% para custos e desfechos. Como os estudos disponíveis não envolveram braço comparador, os proponentes utilizaram os dados de pacientes tratados com vismodegibe e não respondentes do estudo STEVIE para as comparações realizadas. Os desfechos avaliados foram anos de vida ganhos e QALYs. Para a composição de custos, foram utilizados os custos médicos diretos, incluindo custos com medicamentos, monitoramento e manejo de eventos adversos. As fontes de informação para a valoração destes recursos foram a tabela CBHPM, dados de literatura e dados de microcusteio.

*Figura 2 Modelo de Markov apresentado pelo proponente*



Fonte: Proposta apresentada, página 11

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 178.554 para anos de vida ganhos e de R\$ 235.787 por QALY, conforme **Tabela 5**.

*Tabela 5 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do vismodegibe, de acordo com estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente*

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Vismodegibe	Anos de vida ganhos: 8,56 QALY: 6,60	Anos de vida ganhos: 1,99 QALY: 1,50	R\$ 381.149	R\$ 354.559	Anos de vida ganhos: R\$ 178.554 QALY: R\$ 235.787
Comparador	Anos de vida ganhos: 6,58 QALY: 5,09		R\$ 26.589		

Os achados do proponente devem ser interpretados com cautela. A utilização de dados de pacientes tratados com vismodegibe e não respondentes do estudo STEVIE como comparador pode não representar o grupo comparador pretendido (melhor cuidado de suporte), já que estes pacientes podem ter doença mais agressiva, tornando-os refratários ao tratamento. Deve-se ressaltar ainda que os valores de utilidades utilizados no modelo não foram localizados na literatura referenciada. Os dados dos estudos Erivance não mostram melhora de qualidade de vida associada ao tratamento com vismodegibe. Os dados do estudo STEVIE demonstram melhora clinicamente significativa apenas para o domínio emocional em participantes com CBCla, mas não para os domínios sintomas e função ou para pacientes com CBCm.

### 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

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

O proponente definiu a população elegível, considerando a incidência de câncer de pele não-melanoma de 79 casos/100.000 habitantes (dados do INCA de 2018). Considerou-se o percentual de CBC entre os cânceres de pele não-melanoma como 70%, o percentual de casos avançados como 5%, e taxa de pacientes não elegíveis a cirurgia ou radioterapia, assumindo-se uma premissa de 20% dos pacientes. O *market share* foi avaliado em dois cenários distintos: o primeiro considerou a adoção gradual do medicamento após a incorporação e o segundo cenário considerou a conversão total dos pacientes com CBC avançado para o tratamento com vismodegibe. Para o cenário de ganho gradual de *market share*, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 47.808.297 no primeiro ano após a incorporação e de R\$ 70.965.435 no período de 5 anos. Para o cenário de ganho total e imediato de mercado, os resultados da análise de impacto orçamentário incremental indicam um impacto de R\$ 47.808.297 no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de R\$ 244.722.520 milhões em 5 anos.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente foi considerada adequada. A fim de confirmar os resultados, os mesmos parâmetros epidemiológicos e de custos utilizados pelo proponente foram aplicados na planilha modelo da ANS (**Tabela 6**).

*Tabela 6 Parâmetros epidemiológicos e de custo e fontes de dados*

Parâmetro	Valor	Referência
Incidência da doença	79/100.000	Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
CBC	70%	Mohan S V, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. Curr Dermatol Rep. 2014;3:40–5
CBC avançado	5%	Mohan S V, Chang ALS. Advanced Basal Cell Carcinoma: Epidemiology and Therapeutic Innovations. Curr Dermatol Rep. 2014;3:40–5
Sem indicação de cirurgia	20%	Premissa do proponente
Custos médicos diretos associados ao tratamento com vismodegibe (PF 18%) e manejo de eventos adversos	/paciente ao ano	CMED CBHPM Microcusteio (Dados apresentados pelo proponente)

Custos médicos diretos associados ao tratamento de suporte	/paciente ao ano	CBHPM
<i>Market share</i>	Ano 1: 10% Ano 2: 20% Ano 3: 30% Ano 4: 40% Ano 5: 50%	Premissa do proponente (Dados apresentados pelo proponente)

Os valores de impacto orçamentário total e incremental para o período de 5 anos encontram-se apresentados nas **Tabelas 7 e 8**, e na **Figura 3**.

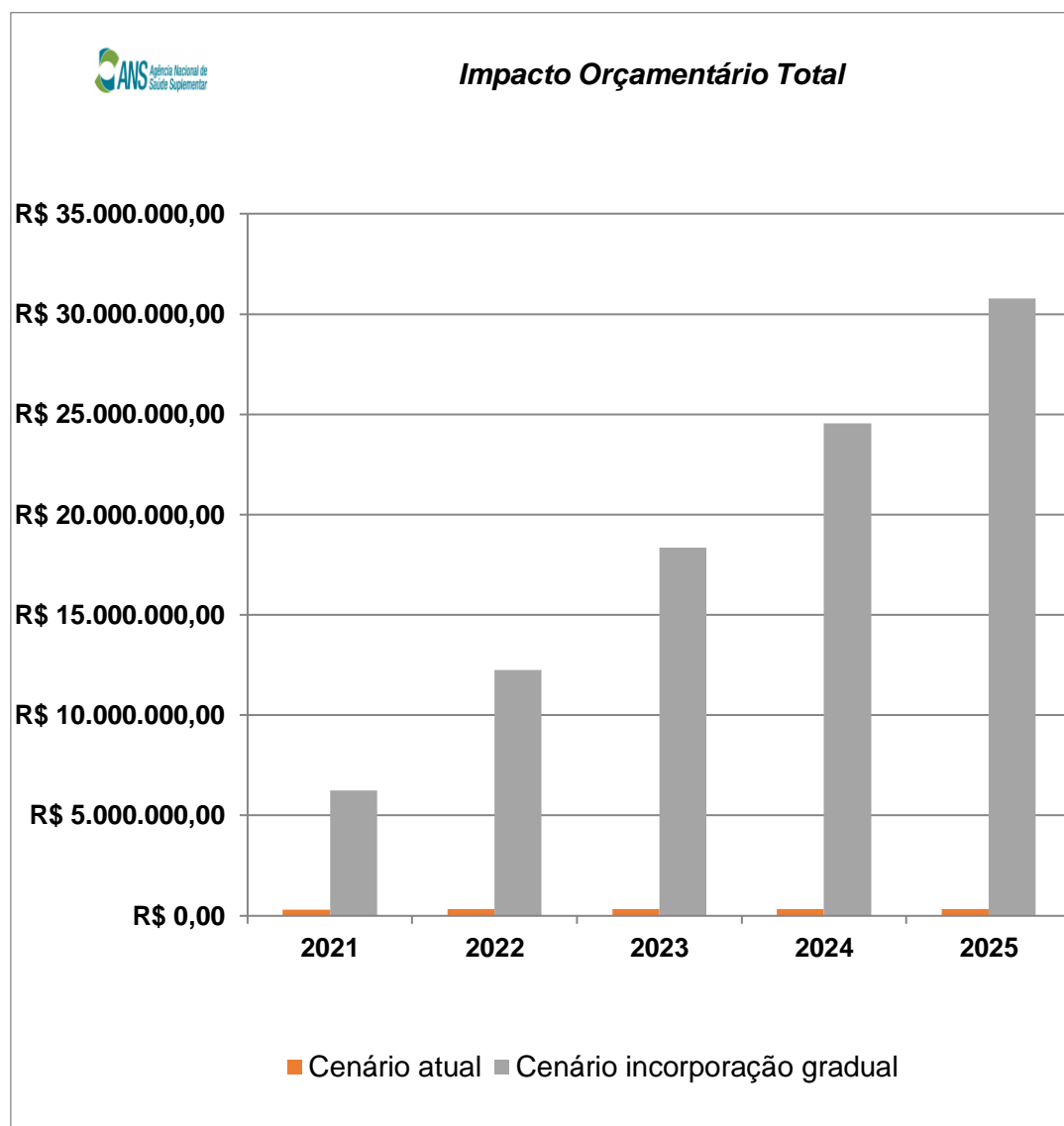
*Tabela 7 Impacto orçamentário total*

Período	Cenário de Referência (Tratamento de suporte)	Cenário Alternativo (Incorporação gradual do vismodegibe)
2021	R\$ 320.173,84	R\$ 6.237.344,80
2022	R\$ 322.714,16	R\$ 12.250.951,91
2023	R\$ 325.136,75	R\$ 18.351.810,36
2024	R\$ 327.439,34	R\$ 24.533.221,28
2025	R\$ 329.628,76	R\$ 30.789.171,11
<b>Total</b>	R\$ 1.625.092,84	R\$ 92.162.499,46

*Tabela 8 Impacto orçamentário incremental*

Período	Cenário Alternativo (Incorporação gradual do vismodegibe)
2021	5.917.170,96
2022	11.928.237,75
2023	18.026.673,60
2024	24.205.781,95
2025	30.459.542,36
<b>Total</b>	90.537.406,61

Figura 3 Impacto orçamentário total



## 5.6. Avaliação por outras agências de ATS

O NICE não recomenda o uso de vismodegibe para o tratamento de carcinoma basocelular metastático sintomático ou carcinoma basocelular localmente avançado em pacientes adultos sem indicação de cirurgia ou radioterapia, considerando que a melhor alternativa de tratamento é o melhor cuidado de suporte. Estas recomendações levam em consideração a incerteza da eficácia do tratamento, frente

ao tamanho amostral dos estudos e à ausência de estudos com comparação direta entre o melhor tratamento de suporte e o vismodegibe, e por não considerar o tratamento custo-efetivo.

O CADTH apresentou uma recomendação condicional ao financiamento do tratamento com vismodegibe, mediante negociação de preço com a indústria para que o tratamento possa ser considerado custo-efetivo.

### **5.7. Implementação**

A eventual inclusão da tecnologia no rol da ANS não implicará em questões relacionadas à adequação de infraestrutura, equipamentos, ou uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos.

### **5.8. Considerações finais**

As evidências atualmente disponíveis sobre a eficácia e a segurança do vismodegibe para tratamento do carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) em pacientes que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia são baseadas em estudos fase 2. Não foram identificados estudos comparativos, randomizados ou não, que tenham avaliado a efetividade e segurança do vismodegibe para esta população. A ausência de estudos comparativos se associa a alto nível de incerteza em relação aos resultados de eficácia e de segurança do medicamento, não podendo ser realizado nenhum tipo de recomendação. A determinação de eficácia e segurança de uma tecnologia deve ser a condição inicial para subseqüentes análises econômicas e estimativas de impacto orçamentário. Esta condição não pôde ser devidamente atendida, frente às limitações das evidências disponíveis.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Apalla, Z. *et al.* Spotlight on vismodegib in the treatment of basal cell carcinoma: An evidence-based review of its place in therapy. *Clin. Cosmet. Investig. Dermatol.* **10**, 171–177 (2017).
2. Heenan, P., Elder, D. & Sobin, L. Histological typing of skin tumours. in *WHO International Histological Classification of Tumours* 48–51 (Springer-Verlag, 1996).
3. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2018. *Rev. Bras. Cancerol.* **64**, 119–120 (2018).
4. Marzuka, A. G. & Book, S. E. Basal cell carcinoma: Pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J. Biol. Med.* **88**, 167–179 (2015).
5. Nunes, D. H. & Fröde, T. S. Quality of life in basal cell carcinoma patients in Brazil: A pilot cross sectional study. *Dermatologic Surg.* **39**, 620–626 (2013).
6. de Souza, R. J. S. A. P., Mattedi, A. P., Corrêa, M. P., Rezende, M. L. & Ferreira, A. C. A. Estimativa do custo do tratamento do câncer de pele tipo não-melanoma no estado de são paulo - Brasil. *An. Bras. Dermatol.* **86**, 657–662 (2011).
7. Tovo, L., Festa Neto, C., Castro, C. & Sampaio, S. *Projeto diretrizes: Carcinoma basocelular.* (2002).
8. Sekulic, A. *et al.* Efficacy and safety of vismodegib in advanced basal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **366**, 2171–2179 (2012).
9. Sekulic, A. *et al.* Pivotal ERIVANCE basal cell carcinoma (BCC) study: 12-month update of efficacy and safety of vismodegib in advanced BCC. *J. Am. Acad. Dermatol.* **72**, 1021–6.e8 (2015).
10. Sekulic, A. *et al.* Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. *BMC Cancer* **17**, 332 (2017).
11. AL, C. *et al.* Expanded access study of patients with advanced basal cell carcinoma treated with the Hedgehog pathway inhibitor, vismodegib. *J. Am. Acad. Dermatol.* **70**, 60–69 (2014).
12. Basset-Seguín, N. *et al.* Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma (STEVIE): a pre-planned interim analysis of an international, open-label trial. *Lancet. Oncol.* **16**, 729–736



(2015).

13. Basset-Séguin, N. *et al.* Vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: Primary analysis of STEVIE, an international, open-label trial. *Eur. J. Cancer* **86**, 334–348 (2017).
14. Chang, A. L. S. *et al.* Safety and efficacy of vismodegib in patients aged  $\geq 65$  years with advanced basal cell carcinoma. *Oncotarget* **7**, 76118–76124 (2016).
15. AA, J., AS, A., OB, H., VV, S. & Strasswimmer, J. Hedgehog Pathway Inhibitor Therapy for Locally Advanced and Metastatic Basal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis of Interventional Studies. *JAMA dermatology* **152**, 816–824 (2016).
16. Hansson, J. *et al.* Assessment of quality of life using Skindex-16 in patients with advanced basal cell carcinoma treated with vismodegib in the STEVIE study. *Eur. J. Dermatology* **28**, 775–783 (2018).
17. Migden, M. R. Quality of Life for Patients with Advanced Basal Cell Carcinoma Treated with Hedgehog Signaling Pathway Inhibitors. *J. Clin. Exp. Dermatol. Res.* **08**, 6–11 (2017).

## Anexo I: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

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

*Estudo em análise: Vismodegibe para carcinoma basocelular avançado (metastático ou localmente avançado) que não sejam candidatos à cirurgia ou radioterapia*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Informações preliminares</b>							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		X			
Autores	2	Identifica os autores.	X				1
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	
<b>Contextualização</b>							
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			
<b>Métodos</b>							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				46
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				47
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	X				46
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				57
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				57
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				57
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		X			
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				15
	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				17-18

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				Anexo 5
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	X				88-92
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				59-84
	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				59-84
<b>Discussão</b>							
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			
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				37-40

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 n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Embora estes dados não tenham sido apresentados no documento do PTC, estes dados encontram-se disponíveis no formulário da proposta.
3	Não	Não foram relatados os conflitos de interesse.
4.1	Não	O documento não apresenta resumo executivo.
6	Não	Não foi apresentada a contextualização.
8.2	Não	Os critérios de exclusão do estudo não foram apresentados.
8.4	Parcial	Os autores do PTC incluíram diferentes tipos de desenhos de estudos, incluindo estudos de avaliação econômica, que provavelmente serviram de base de informação para o estudo de avaliação econômica.
10	Não	Os autores apresentaram os resultados dos estudos incluídos, sem sintetizar os achados ou discutir as implicações dos mesmos.
11	Não	Não foram apresentadas conclusões e recomendações.



## ANEXO 2 – Estratégias de busca

### Pubmed

# 1 "HhAntag691" [Supplementary Concept] OR "NSC 747691" OR "NSC747691" OR "NSC-747691" OR "R 3616" OR "R3616 cpd" OR "R-3616" OR vismodegib OR erivedge OR "GDC 0449" OR GDC0449 OR "GDC-0449" OR "RG 3616" OR "RG3616" OR "RG-3616"

#2 "Carcinoma, Basal Cell"[Mesh] OR Basal Cell Carcinoma) OR (Basal Cell Carcinomas) OR (Carcinomas, Basal Cell) OR (Rodent Ulcer) OR (Rodent Ulcers) OR (Ulcers, Rodent) OR (Ulcer, Rodent) OR (Epithelioma, Basal Cell) OR (Basal Cell Epithelioma) OR (Basal Cell Epitheliomas) OR (Epitheliomas, Basal Cell) OR (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented)

#3 #1 AND #2 503

### Cochrane Library

#1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Basal Cell] explode all trees

#2 (Carcinoma, Basal Cell, Pigmented) OR (Rodent Ulcer) OR (Basal Cell Carcinomas) OR (Epithelioma, Basal Cell) OR (Carcinomas, Basal Cell) OR (Rodent Ulcers) OR (Ulcers, Rodent) OR (Ulcer, Rodent) OR (Basal Cell Epithelioma) OR (Basal Cell Epitheliomas) OR (Basal Cell Carcinoma) OR (Epitheliomas, Basal Cell)

#3 #1 OR #2

#4 "NSC 747691" OR "NSC747691" OR "NSC-747691" OR "R 3616" OR "R3616 cpd" OR "R-3616" OR vismodegib OR erivedge OR "GDC 0449" OR GDC0449 OR "GDC-0449" OR "RG 3616" OR "RG3616" OR "RG-3616"

#5 #3 AND #4 50

### Epistemonikos

"NSC 747691" OR "NSC747691" OR "NSC-747691" OR "R 3616" OR "R3616 cpd" OR "R-3616" OR vismodegib OR erivedge OR "GDC 0449" OR GDC0449 OR "GDC-0449" OR "RG 3616" OR "RG3616" OR "RG-3616" 30

### ANEXO 3 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)*	Limitações do estudo
Erivance <sup>8-10,17</sup> , estudo fase 2, Multicêntrico (EUA, Europa, Austrália)	104 participantes (CBCm = 33, CBCla = 71)  Análises realizadas após 9, 12 e 39 meses de seguimento	Vismodegibe 150 mg/dia  Ausência de braço comparador	Taxa de resposta objetiva (RECIST adaptado pelos autores) Duração da resposta Sobrevida livre de progressão Sobrevida global Segurança	<p><b>Resultados em 9 meses:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Taxa de resposta CBCm = 30% (IC 95% 16-48)</li> <li>• Taxa de resposta CBCla = 43% (IC 95% 31-56)</li> <li>• Eventos adversos graves= 25% dos pacientes</li> </ul> <p><b>Resultados em 12 meses (96 participantes analisados):</b></p> <p>Taxa de resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 33,3% (IC 95% 19,2-51,8)</li> <li>• CBCla = 47,6% (IC 95% 35,5-60,6)</li> </ul> <p>Duração da resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 7,6 meses (IC 95% 5,5 –9,4)</li> <li>• CBCla = 9,5 meses (IC 95% 7,4 –21,4)</li> </ul> <p>Sobrevida livre de progressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 9,5 meses (IC 95% 7,4 –11,1)</li> <li>• CBCla = 9,5 meses (IC 95% 7,4 –14,8)</li> </ul> <p>Eventos adversos graves= 31,7% dos pacientes</p> <p><b>Resultados em 39 meses: (96 participantes analisados):</b></p> <p>Taxa de resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 48,5% (IC 95% 30,8-66,2)</li> <li>• CBCla = 60,3% (IC 95% 47,2-71,7)</li> </ul> <p>Duração da resposta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 14,8 meses (IC 95% 5,6 –17)</li> </ul>	Ausência de braço comparador Tempo de acompanhamento insuficiente para estimativas de sobrevida global



				<ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCIa = 26,2 meses (IC 95% 9 –37,6)</li> </ul> <p>Sobrevida livre de progressão:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 9,3 meses (IC 95% 7,4 –16,6)</li> <li>• CBCIa = 12,9 meses (IC 95% 10,2 –28)</li> </ul> <p>Sobrevida global: não estimável</p> <p>Qualidade de vida (SF36**): -2,86 (-7,39 a 1,66) para domínio físico; -3,8 (-10,55 a 2,96) para domínio emocional</p> <p>Eventos adversos graves= 34,6% dos pacientes</p> <p>Eventos adversos graves atribuídos ao vismodegibe= 8,7% dos pacientes</p>	
STEVIE <sup>12,13,16</sup> , estudo fase 2	1232 participantes  Análise interina após 12 meses de seguimento de 500 participantes  Análise final: mediana de seguimento de 17,9 meses	Vismodegibe 150 mg/dia  Ausência de braço comparador	Resposta objetiva Eventos adversos Eventos adversos graves Mortes por eventos adversos	<p><b>Análise interina:</b></p> <p>Resposta objetiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 11% (IC 95% 20,7-57,7)</li> <li>• CBCIa = 66,7% (IC 95% 62,11-71,0)</li> </ul> <p>Qualidade de vida (Skindex-16)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm: não foi observada melhora clinicamente significativa em nenhum dos domínios, com piora no domínio função ao final do estudo</li> <li>• CBCIa: melhora clinicamente significativa (≥10 pontos) para o domínio emoção (mediana -17.9 pontos), mas não para os domínios sintomas e função</li> </ul> <p>Eventos adversos: 98% (espasmos musculares (64%), alopecia (62%), disgeusia (54%), perda de peso (33%), astenia (28%), apetite diminuído (25%), ageusia (22%), diarreia (17%), náusea (16%) e fadiga (16%))</p>	Ausência de braço comparador  Tempo de acompanhamento insuficiente para estimativas de sobrevida global

				<p>Eventos adversos graves: 22%</p> <p>Mortes por eventos adversos: 4,2%</p> <p><b>Análise final:</b></p> <p>Resposta objetiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCm = 36,9% (IC 95% 26,6-48,1)</li> <li>• CBCla = 68,5% (IC 95% 65,7-71,3)</li> </ul> <p>Eventos adversos: 98% (espasmos musculares (66%), alopecia (62%), disgeusia (55%), perda de peso (41%), astenia (24%), apetite diminuído (25%))</p> <p>Eventos adversos graves: 23,8%</p> <p>Mortes por eventos adversos: 3,8%</p>	
EAS <sup>11</sup> , estudo fase 2 com acesso expandido	<p>119 participantes (CBCm = 58, CBCla = 62)</p> <p>Tempo médio de seguimento: 6,5 meses</p>	<p>Vismodegibe 150 mg/dia</p> <p>Ausência de braço comparador</p>	<p>Resposta objetiva</p> <p>Resposta completa</p> <p>Doença estável</p> <p>Eventos adversos</p> <p>Eventos adversos graves</p> <p>Eventos adversos associados à interrupção de tratamento</p> <p>Mortes</p>	<p>Resposta objetiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCla = 46,4% (IC95% = 33,0-60,3)</li> <li>• CBCm = 30,8% (IC95% = 17,0-47,6)</li> </ul> <p>Resposta completa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCla = 10,7%</li> <li>• CBCm = 5,1%</li> </ul> <p>Doença estável:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CBCla = 48,2%</li> <li>• CBCm = 51,3%</li> </ul>	<p>Ausência de braço comparador</p> <p>Tempo de acompanhamento insuficiente para estimativas de sobrevida global</p>

				Eventos adversos: 97,5% Eventos adversos graves: 15,1% Eventos adversos levando à interrupção de tratamento: 5,9% Mortes: 2,5%	
--	--	--	--	--	--

\* Devido à ausência de grupo comparador, apenas estatísticas descritivas foram apresentadas; \*\* escores menores indicam piora.

*CBCla: carcinoma basocelular localmente avançado; CBCm: carcinoma basocelular metastático; EUA: Estados Unidos da América*

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

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				10-12
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	X				
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				9, 17-18
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			X		9
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				9
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				10
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				10
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			

[illegible]

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.		X			
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				19
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				20-22
<b>Discussão</b>							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
<b>Outros</b>							
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				23

**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	Não foi apresentado resumo estruturado.
4	Não	O contexto ao qual se refere a avaliação econômica não foi apresentado.
6	Não	Não foram indicadas as particularidades do sistema de saúde relevantes para a análise.
8	Parcial	Embora os comparadores tenham sido definidos como melhor tratamento de suporte, na análise de custo-utilidade foram utilizados pacientes tratados com vismodegibe e não respondentes como grupo comparador. Esta escolha foi justificada na ausência de utilização de braços comparadores nos estudos em que o vismodegibe foi investigado.
12	Não	Não foram descritas as características do estudo STEVIE, ou apresentadas as justificativas de seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade, em detrimento de outros estudos disponíveis (Erivance ou EAS).
13	Parcial	Não foram encontrados os dados referentes à utilities/qualidade de vida na referência apresentada pelo proponente (Sekulic 2012).
18	Parcial	Não foram apresentadas as análises que suportassem a escolha da distribuição de Weibull para as curvas de sobrevida total e sobrevida livre de progressão. Não foi apresentada a extrapolação das curvas após o período de 30 meses.



22	Não	Os achados-chave do estudo e a descrição de como eles dão sustentação às conclusões alcançadas não foram apresentados ou discutidos. As limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente não foram discutidos.
22	Parcial	Não foram apresentados os conflitos de interesse no relatório da análise econômica. Estes dados encontram-se disponíveis no formulário da proposta.

## Anexo V: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

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

### *Estudo em análise: Vismodegibe para o tratamento de carcinoma basocelular avançado*

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

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.			X		6
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).			X		6
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				X	
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				5
<b>Definição de subgrupos</b>							
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			
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.		X			
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.		X			
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	
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				7
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				7
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				7
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		X			
<b>Outros</b>							
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
1	Não	O relatório da análise de impacto orçamentário não traz a descrição do problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada. Estas informações foram apresentadas no PTC elaborado pelo proponente.
7	Parcial	O cenário referência é apresentado na tabela 2, porém não foram apresentados maiores detalhes.
8	Parcial	O cenário alternativo é apresentado na tabela 2, porém não foram apresentados maiores detalhes. Os dois cenários alternativos apresentados pelo proponente trazem a única diferença em termos de market share.
12	Não	Não foi justificada a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.
13	Não	Não foram definidos critérios para acesso à intervenção.
14	Não	Os componentes do custo da intervenção avaliada e as fontes para suas estimativas não foram descritos no relatório da análise de impacto orçamentário, porém estas informações foram apresentadas no relatório da análise econômica elaborado pelo proponente.
15	Não	Os componentes do custo do comparador avaliado e as fontes para suas estimativas não foram descritos no relatório da análise de impacto orçamentário, porém estas informações foram apresentadas no relatório da análise econômica elaborado pelo proponente.
22	Não	Não foram apresentadas as limitações da análise e as considerações finais.
23	Não	Os conflitos de interesse não foram apresentados no relatório da análise de impacto orçamentário, porém estas informações foram apresentadas no formulário preenchido pelo proponente.

