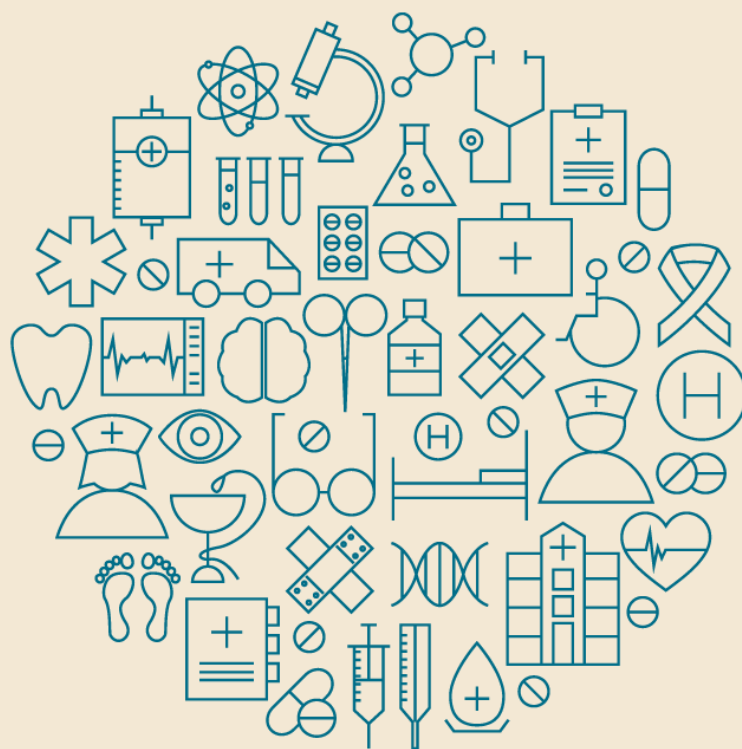


STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha



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

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

Elaborado por:

Hospital Alemão Oswaldo Cruz - HAOC

Rio de Janeiro - RJ

Julho/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 | 8 |
| 3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos | 8 |
| 3.2. Tratamento recomendado do câncer colorretal..... | 12 |
| 4. A Tecnologia | 15 |
| 4.1. Descrição | 15 |
| 4.2. Ficha técnica | 15 |
| 5. Análise da evidência..... | 18 |
| 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente..... | 18 |
| 5.2. Avaliação crítica da demanda | 21 |
| 5.2.1. Características dos estudos incluídos | 26 |
| 5.2.2. Resultados dos estudos incluídos..... | 27 |
| 5.2.3. Meta-análise dos resultados..... | 29 |
| 5.2.4. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos | 31 |
| 5.2.5. Avaliação da Qualidade da Evidência | 32 |
| 5.2.6. Informações adicionais..... | 32 |
| 5.6. Avaliação econômica em saúde (AES) | 34 |
| 5.6.1. Avaliação econômica apresentada pelo proponente..... | 34 |
| 5.6.2. Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo proponente | 36 |
| 5.7. Análise de impacto orçamentário (AIO) | 40 |
| 5.7.1. Análise de impacto orçamentário elaborada pelo proponente | 40 |
| 5.7.2. Análise crítica da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente | 42 |
| 5.8. Avaliação por outras agências de ATS | 48 |
| 5.9. Implementação | 48 |

| | |
|--------------------------------|----|
| 5.8. Considerações finais..... | 49 |
| 6. Referências..... | 50 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Estadiamento do câncer de cólon. | 11 |
| Figura 2. Fluxograma para tratamento da doença avançada irresssecável (3ª/4ª linhas). | 14 |
| Figura 3. Fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente. | 20 |
| Figura 4. Fluxograma de seleção das evidências. | 25 |
| FIGURA 5. <i>Forest plot</i> da meta-análise de sobrevida global. | 30 |
| FIGURA 6. <i>Forest plot</i> da meta-análise de sobrevida livre de progressão. | 30 |
| FIGURA 7. <i>Forest plot</i> da meta-análise de eventos adversos gerais..... | 31 |
| Figura 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos. | 32 |
| Figura 9. Análise de sensibilidade da análise custo-efetividade apresentada pelo proponente. | 36 |
| Figura 10. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo proponente..... | 36 |
| Figura 11. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário (apresentada pelo proponente). | 42 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1. Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento. | 5 |
| Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico) apresentada pelo proponente. | 18 |
| Quadro 3. Estratégias de busca nas bases de dados apresentadas pelo proponente..... | 19 |
| Quadro 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico) sugerida pelo parecerista. | 23 |
| Quadro 5. Estratégias de busca nas bases de dados realizadas pelo parecerista. | 23 |
| Quadro 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente..... | 26 |
| Quadro 7. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do regorafenibe comparado aos melhores cuidados de suporte do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente..... | 35 |
| Quadro 8. Opções terapêuticas recomendadas para 3ª e 4ª linhas de tratamento disponíveis no rol da ANS..... | 37 |
| Quadro 9. População elegível estimada pelo proponente..... | 40 |
| Quadro 10. Custo total sem incorporação de regorafenibe (apresentado pelo proponente)..... | 41 |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 11. Custo total com incorporação de regorafenibe (apresentado pelo proponente). | 41 |
| Quadro 12. impacto orçamentário incremental anual (apresentado pelo proponente)..... | 41 |
| Quadro 13. Parâmetros utilizados para estimativa da população elegível..... | 45 |
| Quadro 14. Estimativa da população elegível ao tratamento com regorafenibe em terceira linha de tratamento. | 46 |
| Quadro 15. Custos considerados na análise de impacto orçamentário. | 46 |
| Quadro 16. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação do regorafenibe. | 47 |

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1 – Análise de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

ANEXO 2 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

ANEXO 3 – Avaliação da qualidade da evidência por desfecho apresentada pelo parecerista.

ANEXO 4 – Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

ANEXO 5 – Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

ANEXO 6 – Declaração de potenciais conflitos de interesses.

| |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| O presente modelo de relatório externo foi baseado no <i>template</i> 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, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do STIVARGA® (REGORAFENIBE), para TRATAMENTO DO CARCINOMA COLORRETAL (CCR) METASTÁTICO EM TERCEIRA LINHA, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

QUADRO 1. Identificação da proposta de atualização do rol analisada no presente documento.

| Nº de Protocolo | Nº da Unidade | Proponente |
|---------------------|---------------|-------------------------------------------|
| 43637.82gFE5qBr99K* | 9514946 | Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica |

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Stivarga® (regorafenibe)

Indicação: Tratamento de câncer colorretal metastático em terceira linha.

Introdução: O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo mais comum de câncer no mundo e representa 5,8% de todas as mortes por câncer, apesar das diferenças entre os sexos e das variações geográficas na incidência e na mortalidade. Aproximadamente 25% dos pacientes têm apresentação inicial de CCR em estágio metastático e cerca de 60% dos pacientes desenvolverão metástases durante o curso da doença, independente do tratamento. No estágio metastático, os pacientes têm prognóstico reservado: enquanto as taxas de sobrevida global em cinco anos no estágio I superam 90%, essa possibilidade cai para cerca de 10% para pacientes no estágio IV. O tratamento do CCR metastático depende do local e extensão das metástases. Ressecção cirúrgica de tumores recorrentes do intestino e metástases à distância são opções viáveis para poucos pacientes neste estágio. Para os demais pacientes, o tratamento é sistêmico, à base de quimioterapia paliativa isolada ou em combinação com agentes biológicos; ou agentes mais recentes para pacientes refratários como o regorafenibe. Os melhores cuidados de suporte devem ser sempre oferecidos a estes pacientes.

Pergunta: O uso do regorafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma colorretal refratários quando comparado aos medicamentos utilizados na terceira linha de tratamento ou placebo no âmbito da Saúde Suplementar?

Evidências científicas: A revisão sistemática incluiu um total de dois ensaios clínicos randomizados (ECR) de fase III multicêntricos que incluíram pacientes com câncer colorretal metastático refratário às terapias disponíveis. Ambos os estudos mostraram ganhos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Em termos de segurança, os principais eventos adversos foram reação cutânea mão-pé, fadiga, hipertensão, alterações na voz e alteração de enzimas hepáticas. Os resultados destes estudos foram agrupados em meta-análise para os desfechos de sobrevida global, com resultados favoráveis ao regorafenibe (HR = 0,67, IC 95%: 0,48 a 0,93; $I^2=69\%$); para sobrevida livre de progressão, também favorável ao tratamento ativo (HR = 0,45, IC 95%: 0,39 a 0,52, $I^2=82\%$); e eventos adversos gerais, em que não foram observadas diferenças entre os grupos (RR = 1,32, IC 95%: 0,93 a 0,86; $I^2=96\%$). Nas três análises, a heterogeneidade estatística foi elevada, o que pode ser decorrente das características clínicas dos pacientes incluídos, como etnicidade, tratamentos prévios e características do tumor. Os estudos incluídos apresentavam risco de viés alto que, associado à alta heterogeneidade, resultou em certeza da evidência muito baixa.

Avaliação econômica: O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade em um horizonte temporal de 10 anos e sob a perspectiva da ANS. Esta análise comparou o regorafenibe associado a melhores cuidados de suporte isolados. O modelo de sobrevida particionada considerou três estados: livre de progressão, progressão e morte. Nesta análise, o desfecho de efetividade foi representado por anos de vida ganhos e foram considerados os custos diretos de cada braço de tratamento. Para o caso base, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 351.673,81 por ano de vida ganho. Os valores de RCEI foram sensíveis ao custo do regorafenibe e aos custos de hospitalização para ambos os braços de tratamento.

Avaliação de impacto orçamentário: Em nova AIO considerou-se o impacto em 5 anos da incorporação do regorafenibe em três cenários. No primeiro cenário, em que todos os pacientes com câncer colorretal metastático receberiam os melhores cuidados de suporte, o impacto orçamentário em cinco anos seria de aproximadamente 1,1 bilhões de reais. No cenário que considera a introdução do regorafenibe com *market share* de 40 a 80%, o impacto seria de aproximadamente 2,0 bilhões de reais, o que resultaria em um impacto incremental de cerca de R\$ 886 milhões. Já no terceiro cenário, que considera *market share* entre 30 e 50%, o impacto orçamentário em 5 anos seria de aproximadamente 1,7 bilhões de reais, sendo o impacto incremental em relação ao cenário que considera apenas os melhores cuidados de suporte de aproximadamente R\$ 584 milhões.

Experiência internacional: As agências CADTH e PBAC avaliaram o regorafenibe para esta indicação e não recomendaram o medicamento com a justificativa de que a razão de custo-efetividade incremental foi elevada para os ganhos modestos em sobrevida global e sobrevida livre de progressão, quando comparado aos melhores cuidados de suporte, além do tratamento ter apresentado eventos adversos significativos. O NICE e o SMC não avaliaram o medicamento.

Considerações Finais: O uso do regorafenibe associado aos melhores cuidados de suporte resultou em ganhos modestos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão comparado aos melhores cuidados de suporte, mas não foi capaz de evitar deterioração da qualidade de vida, que foi semelhante em ambos os grupos. Embora o tratamento com regorafenibe tenha resultado em eventos adversos manejáveis, parcela significativa dos pacientes necessitou de reduções de dose ou descontinuação do tratamento devido aos eventos adversos. A certeza da evidência proveniente dos ECR é muito baixa, considerando o alto risco de viés e a alta heterogeneidade observada nas análises.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos¹

O câncer colorretal (CCR) é o terceiro tipo mais comum de câncer no mundo (cerca de 10% de todos os diagnósticos de câncer) e representa 5,8% de todas as mortes por câncer, apesar das diferenças entre os sexos e das variações geográficas na incidência e na mortalidade (OMS, 2019). Estima-se que a incidência e mortalidade do CCR aumentem com o tempo, chegando a 2,4 milhões e 1,3 milhões por ano, respectivamente, em 2035, devido ao aumento da expectativa de vida e dos fatores de risco relacionados à dieta e estilo de vida (OMS, 2012). Desta forma, é fundamental o desenvolvimento de novas terapias, bem como o fortalecimento dos programas de prevenção e triagem para a doença.

No Brasil, para cada ano do triênio de 2020 – 2022, estima-se que ocorram 20.540 novos casos em homens e 20.470 em mulheres, o que corresponde a 11,64 e 19,03 casos novos para cada 100.000 homens e mulheres, respectivamente. A distribuição destes tumores no País também varia entre as regiões brasileiras, podendo estar entre o segundo e o quinto tipo de tumor mais incidente (INCA, 2019).

O CCR é causado por células malignas que se multiplicam de forma incontrolável nos tecidos do cólon ou reto, e diversos fatores de risco têm sido identificados – entre eles idade, obesidade e estilo de vida; história familiar da doença ou alterações intestinais hereditárias (polipose adenomatosa familiar ou CCR hereditário); e doença inflamatória intestinal (NCCN, 2018; INCA, 2019).

A maior parte dos CCR se desenvolve a partir de pólipos não cancerosos na camada interna do cólon ou reto. Mutações cumulativas causam alterações nas proteínas que regulam o ciclo celular, levando à divisão celular descontrolada e ao crescimento e oncogênese tecidual (OVING; CLEVERS, 2002). O desenvolvimento adicional do tumor é também regulado por outros mecanismos como a angiogênese - processo de formação de vasos sanguíneos que levam oxigênio e nutrição para o tumor, favorecendo seu crescimento e metástase (CHAMBERS; GROOM; MACDONALD, 2002) – e a interação com as células do estroma por vias de sinalização, permitindo a invasão tumoral em camadas mais profundas da parede intestinal e em outros tecidos (LE; FRANKEN; FODDE, 2008).

Tanto a oncogênese quanto a angiogênese e as interações com o estroma são influenciadas e reguladas pelas tirosina quinases (TK), uma grande família de proteínas que controla diversas funções celulares ao ativar ou inibir vias de sinalização complexas (BLUME-JENSEN; HUNTER, 2001). Entre essas proteínas, destacam-se as da família RAS, como KRAS e NRAS, BRAF e MAPK/RAF1, entre outras

¹ Reprodução parcial da revisão sistemática apresentada pelo proponente com adaptação do conteúdo.

(BLUME-JENSEN; HUNTER, 2001; FANG; RICHARDSON, 2005; VAKIANI; SOLIT, 2011). As TK são ativadas por receptores de superfície chamados de receptores de tirosina quinase (RTK), tais como o receptor do fator de crescimento epitelial (EGFr) e o receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFr) (BLUME-JENSEN; HUNTER, 2001; ATTOUB et al., 2002; PHAY; SHAH, 2010). Em células normais, esses receptores são ativados somente em resposta à ligação de fatores de crescimento do meio extracelular; porém, quando mutados, podem se tornar ativos mesmo na ausência desses fatores, desencadeando ativação constante e processos de oncogênese e angiogênese, entre outros, que levam ao câncer (BLUME-JENSEN; HUNTER, 2001; OVING; CLEVERS, 2002).

Nos últimos anos, tem sido grande o enfoque dado à família de tirosina quinases RAF no CCR. Foi demonstrado que mutações no gene KRAS ocorrem em 30-50% dos casos da doença (KHAMBATA-FORD et al., 2007; AMADO et al., 2008; ARTALE et al., 2008; KARAPETIS et al., 2008; LIÈVRE et al., 2008) e que mutações de NRAS ocorrem em 3% deles (ambos pertencentes a via do proto oncogene RAS) (VAKIANI; SOLIT, 2011). Essas mutações são altamente preditivas da ausência de efeito das terapias-alvo inibidoras do EGFR, tais como cetuximabe ou panitumumabe (BLUME-JENSEN; HUNTER, 2001; FANG; RICHARDSON, 2005; VAKIANI; SOLIT, 2011; VAN CUTSEM et al., 2014; NCCN, 2018). Desta forma é recomendado o teste para mutações de KRAS e NRAS ao momento do diagnóstico da doença metastática, a fim de direcionar a terapia.

A eficácia do inibidor de VEGF bevacizumabe não é afetada pela presença de mutações de RAS (NCCN, 2018). Outras mutações com implicações prognósticas são as mutações BRAF, associadas a um pior prognóstico devido à resistência a inibidores de EGFR em pacientes com KRAS selvagem (PENTHEROUDAKIS et al., 2013; YANG et al., 2013). O fosfatidilinositol 3-quinase (PI3K) é outro potencial biomarcador: quando mutado piora o prognóstico de pacientes com mutação no KRAS tratados com inibidores de EGFR (SOOD et al., 2012).

Assim, a avaliação de pacientes quanto à presença de mutações em genes que sejam preditivas de melhor ou pior efeito terapêutico tem crescido significativamente a fim de se identificar a melhor terapia para cada indivíduo.

3.2. Diagnóstico e estadiamento²

Procedimentos como sigmoidoscopia e colonoscopia ou exames não invasivos como tomografia computadorizada fazem parte da avaliação diagnóstica. O diagnóstico, entretanto, é confirmado

² Reprodução parcial da revisão sistemática apresentada pelo proponente com adaptação do conteúdo.

através de biópsia. Sendo assim, a colonoscopia é considerada o exame padrão-ouro no diagnóstico do câncer colorretal. Do ponto de vista histológico, em sua maior parte, os CCR são adenocarcinomas, sendo mais comuns os subtipos adenocarcinoma não mucinoso (aproximadamente 90% dos casos), adenocarcinomas mucinosos ou coloides (cerca de 10%), e carcinomas em anel de sinete (aproximadamente 1%) (O'CONNELL; MAGGARD; KO, 2004; HYNGSTROM et al., 2012). Os exames atuais de biologia molecular e genômica avaliam a presença ou não das mutações descritas a fim de melhor direcionar a terapia.

Infelizmente, para a maior parte dos casos, o diagnóstico ocorre somente após o início dos sintomas. O diagnóstico depende da localização do tumor e da presença ou não de metástases, e inclui mudanças no hábito intestinal, sensação de evacuação incompleta, sangramento intestinal ou presença de sangue nas fezes, anemia, e perda de peso e apetite (UCSF, 2011).

O estadiamento do câncer colorretal é baseado no sistema TNM. As diferentes categorias refletem curvas muito semelhantes de sobrevida para os tumores de cólon e reto, motivo pelo qual estes dois tumores dividem o mesmo sistema de estadiamento (NCCN, 2018).

A oitava edição do manual de estadiamento da *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) foi publicada em 2016 e descreve que tumores T1 são aqueles que envolvem a submucosa; T2 invadem a submucosa até a camada muscular própria porém sem invadi-la; os tumores classificados como T3 são aqueles que invadem até a camada muscular própria; os tumores T4a invadem até a superfície do peritônio visceral e T4b, aqueles que invadem ou aderem à estruturas e/ou órgãos adjacentes. O componente T do estadiamento do câncer colorretal é de extrema relevância prognóstica (GUNDERSON et al., 2010; KIM et al., 2015; CHU et al., 2016).

A classificação do acometimento linfonodal locorregional inclui N1a, onde há apenas um linfonodo acometido; N1b onde dois ou três linfonodos estão acometidos; N2a para o envolvimento de quatro a seis linfonodos e N2b para casos onde há o acometimento de sete ou mais linfonodos. Implantes tumorais no mesentério, na subserosa ou mesmo tecidos pericólicos ou perirretais que não peritonealizados na ausência de acometimento linfonodal regional estão classificados como N1c. A cada categoria T, a sobrevida se correlaciona inversamente com as categorias N mencionadas (NCCN, 2018).

Quando são identificadas metástases em sítio único (exemplo: fígado ou mesmo linfonodos não locorregionais), caracteriza-se como doença M1a. A categoria M1b é utilizada quando são identificados múltiplos sítios de metástases. Já quando há carcinomatose peritoneal, utiliza-se a classificação M1c.

Pacientes com acometimento peritoneal apresentam menores sobrevidas livre de progressão e global, em comparação àqueles que não o tem (FRANKO et al., 2012).

As diferentes combinações entre as categorias T, N e M nos fornecem o estágio clínico (**Figura 1**).

FIGURA 1. Estadiamento do câncer de cólon.

| | |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| • TX | • O tumor primário não pode ser avaliado |
| • T0 | • Não há evidência de tumor primário |
| • Tis | • Carcinoma "in situ": intra-epitelial ou invasão da lâmina própria |
| • T1 | • Tumor que invade a submucosa |
| • T2 | • Tumor que invade a muscular própria |
| • T3 | • Tumor que invade além da muscular própria, alcançando a subserosa ou os tecidos pericólicos não peritonizados |
| • T4 | • Tumor que invade diretamente outros órgãos ou estruturas e/ou que perfura o peritônio visceral |
| • NX | • Os linfonodos regionais não podem ser avaliados |
| • N0 | • Ausência de metástases em linfonodos regionais |
| • N1 | • Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais |
| • N2 | • Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais |
| • MX | • A presença de metástase à distância não pode ser avaliada |
| • M0 | • Ausência de metástase à distância |
| • M1 | • Presença de metástase à distância |

| Agrupamento por estádios | | | |
|--------------------------|--------------|--------------|------|
| • 0 | • Tis | • N0 | • M0 |
| • I | • T1,2 | • N0 | • M0 |
| • IIA | • T3 | • N0 | • M0 |
| • IIB | • T4 | • N0 | • M0 |
| • IIIA | • T1,2 | • N1 | • M0 |
| • IIIB | • T3,4 | • N1 | • M0 |
| • IIIC | • Qualquer T | • N2 | • M0 |
| • IV | • Qualquer T | • Qualquer N | • M1 |

Fonte: Adaptado dos *guidelines* do NCCN (NCCN, 2018)

Na avaliação radiológica inicial para o estadiamento clínico, recomenda-se a utilização de tomografias computadorizadas de tórax, abdome e pelve com contraste endovenoso e oral, na ausência de quaisquer contraindicações ao contraste iodado, a fim de avaliar a extensão local, acometimento locorregional assim como da presença ou não de metástases à distância. Deve-se considerar a realização de ressonância magnética de pelve para melhor avaliação da extensão locorregional dos tumores retais. O PET-CT não é rotineiramente indicado no estadiamento inicial dos tumores colorretais, sendo indicado em casos selecionados de pacientes com metástases potencialmente ressecáveis com intuito curativo (NCCN, 2018).

3.2. Tratamento recomendado do câncer colorretal³

Aproximadamente 25% dos pacientes têm apresentação inicial de CCR em estágio metastático e cerca de 60% dos pacientes desenvolverão metástases durante o curso da doença, independente do tratamento (VAN CUTSEM et al., 2006; FRANKO et al., 2012). No estágio metastático, os pacientes têm prognóstico bastante reservado: enquanto as taxas de sobrevida global (SG) em cinco anos no estágio I superam 90%, essa possibilidade cai para menos de 10% para pacientes no estágio IV (metastático), o que configura uma importante necessidade médica não atendida (O'CONNELL; MAGGARD; KO, 2004).

O tratamento do CCR metastático depende do local e extensão das metástases. Ressecção cirúrgica de tumores recorrentes do intestino e metástases à distância são opções viáveis para poucos pacientes neste estágio (apenas 10-20% dos pacientes com metástases hepáticas exclusivas). Para os demais pacientes, o tratamento é sistêmico, à base de quimioterapia paliativa isolada ou em combinação com agentes biológicos; ou agentes mais recentes para pacientes refratários como o regorafenibe. O tratamento de suporte e os melhores cuidados de suporte devem ser sempre oferecidos, e em alguns casos, pode-se considerar a opção de inclusão em estudos clínicos com novas terapias (NCCN, 2018).

O tratamento sistêmico de primeira linha se baseia no uso de combinações de quimioterapia. A quimioterapia inibe a síntese de DNA, bloqueia a divisão celular e inibe o crescimento tumoral; o uso de combinações se justifica pela ação sinérgica dos diferentes fármacos, com o objetivo de maximizar a eficácia. Em geral, essa abordagem terapêutica não é direcionada, e linhagens celulares normais de rápida divisão são também afetadas – tais como as células imunológicas, do sangue, do revestimento do aparelho digestivo e folículos capilares – levando à toxicidade significativa. Os esquemas quimioterápicos mais usados no tratamento do CCR são combinações de 5-fluorouracil (5-FU), que previne a síntese de DNA, leucovorin (LV) ou ácido folínico (que aumentam a atividade de 5-FU), oxaliplatina e irinotecano (previnem a replicação de DNA) e capecitabina (que é convertida em 5-FU no organismo). Esses esquemas são conhecidos como FOLFOX (5-FU + LV + oxaliplatina), FOLFIRI (5-FU + LV + irinotecano) e CapOx ou XELOX (Capecitabina/ Xeloda® + oxaliplatina), e a escolha do esquema depende das terapias usadas anteriormente e da avaliação do perfil de tolerância do tratamento para cada paciente (NCCN, 2018). Em casos selecionados, de pacientes com bom *performance status*, sem comorbidades significativas e com alto volume de doença, existe ainda a possibilidade de esquemas

³ Reprodução parcial da revisão sistemática apresentada pelo proponente com adaptação do conteúdo.

onde há a combinação de 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatina e irinotecano, conhecidos como FOLFIRINOX ou FOLFOXIRI (FALCONE et al., 2007).

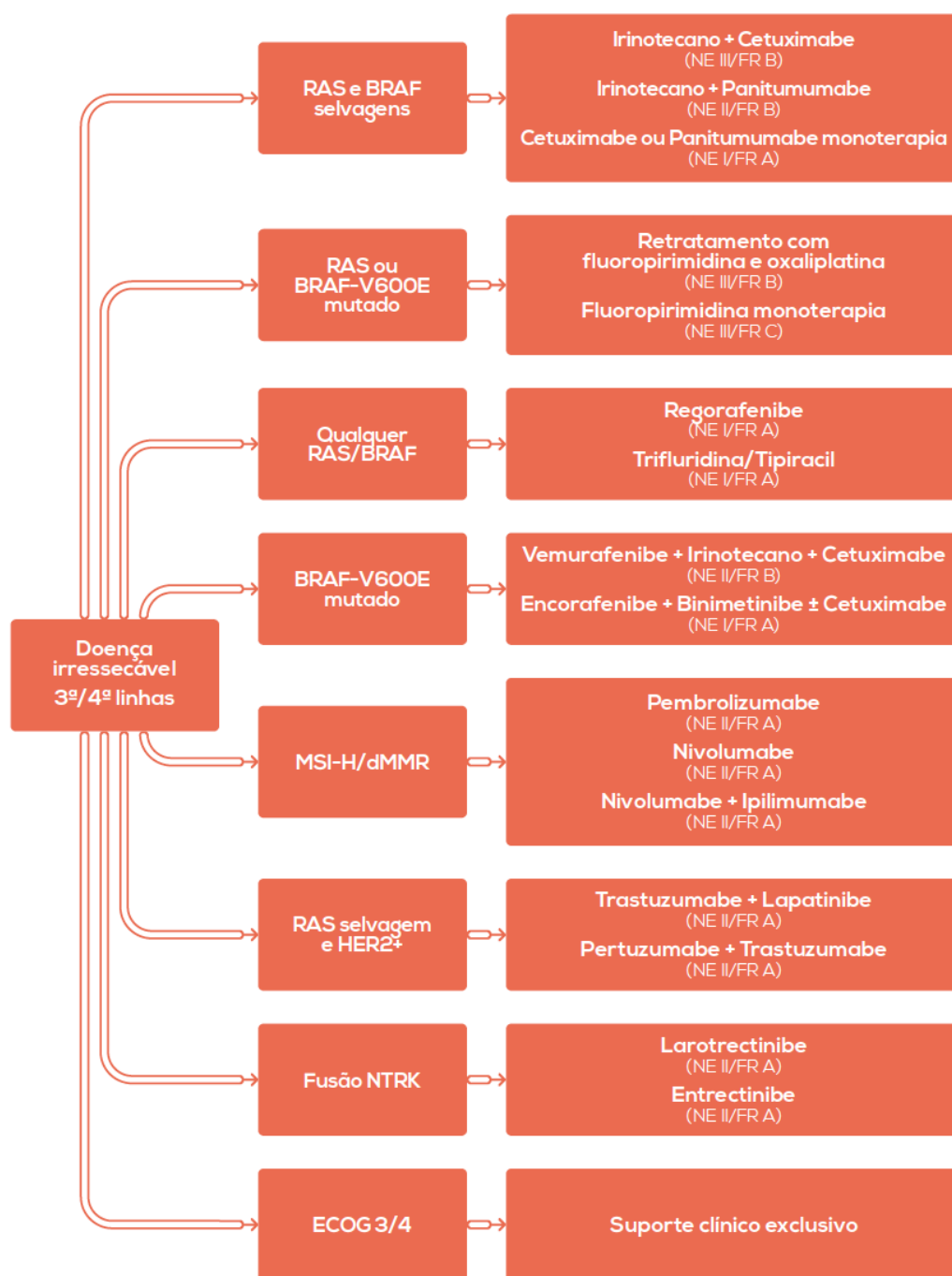
As terapias biológicas bevacizumabe, cetuximabe e panitumumabe são recomendadas para uso em primeira ou segunda linhas, em combinação com quimioterapia. Nos pacientes com o gene KRAS mutado – o que causa a ativação da via tirosina quinase KRAS, resultando em oncogênese e angiogênese, independentemente da ativação do EGFR pelo fator de crescimento – não há benefício com os inibidores de EGFR. Desta forma, esses agentes não têm ação e não devem ser usados nesses pacientes, apenas naqueles com KRAS não mutado ou selvagem. Os agentes anti-EGFR também são recomendados em linhas mais tardias de tratamento, caso não tenham sido utilizados anteriormente. Outros biomarcadores têm sido identificados recentemente, como a lateralidade do tumor: tumores primários de cólon direito apresentam resultados de sobrevida significativamente piores do que tumores primários de cólon esquerdo, e pacientes com tumores primários de cólon esquerdo e RAS selvagem devem ser preferencialmente tratados com terapia anti-EGFR, ao passo que pacientes com tumores primários de cólon direito têm como opção a quimioterapia associada ao bevacizumabe, embora a melhor alternativa para esses pacientes ainda deva ser definida (HOLCH et al., 2017).

O desenvolvimento de novas drogas para o cenário de tratamento do CCR metastático, como o regorafenibe, o ziv-aflibercepte, o ramucirumabe, o TAS-102, e agentes imunoterápicos buscam preencher uma necessidade médica não atendida, dado que estes pacientes carecem de opções terapêuticas. O ziv-aflibercepte e o ramucirumabe são agentes biológicos anti-VEGFR para uso combinado com alguns esquemas quimioterápicos preferencialmente em segunda linha de tratamento; já o regorafenibe é um agente oral inibidor de múltiplas vias tirosina quinases envolvidas na angiogênese tumoral, oncogênese, metástase e imunidade tumoral para sequência do tratamento como opção de terceira linha de tratamento (VAN CUTSEM et al., 2014; NCCN, 2018); o TAS-102 é uma combinação de trifluridina e tipiracil de uso oral que foi recentemente aprovado no país (ANVISA, 2020). Os inibidores de *checkpoint* imune da via do PD-1/PD-L1, nivolumabe e pembrolizumabe, estão sendo estudados para pacientes portadores de neoplasia colorretal com instabilidade de microssatélite (VAN CUTSEM et al., 2014; NCCN, 2018). Porém vale ressaltar que também não são aprovadas para esta indicação no Brasil.

As versões mais recentes das diretrizes das sociedades de oncologia norte-americanas, europeias e brasileiras de tratamento do CCR metastático indicam o uso de regorafenibe e TAS-102 como opções de tratamento para pacientes que progrediram a todas as linhas prévias de tratamento, embora também seja possível a reintrodução (“*rechallenge*”) de quimioterapia composta por fluoropirimidina,

irinotecano, cetuximabe, panitumumabe, vemurafenibe, nivolumabe, prembrolizumabe, entre outros fármacos, a depender das características moleculares do tumor (VAN CUTSEM et al., 2014; NCCN, 2018; COUTINHO et al., 2020). A **Figura 2** ilustra o tratamento recomendado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) para pacientes com CRC irressecável em 3ª e 4ª linhas de tratamento.

FIGURA 2. Fluxograma para tratamento da doença avançada irressecável (3ª/4ª linhas).



Fonte: Diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica para tratamento de CRC avançado (COUTINHO et al., 2020).

No âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto recomenda quimioterapia paliativa de 1ª linha para pacientes com capacidade funcional 0, 1 ou 2 na escala de Zubrod e de 2ª e 3ª linhas para pacientes com capacidade funcional 0 e 1. Os esquemas podem conter 5-fluorouracil, capecitabina, irinotecano, oxaliplatina, raltitrexede, bevacizumabe e cetuximabe, em monoterapia ou em associação, por até três linhas de tratamento. A seleção do tratamento deve considerar as características fisiológicas e capacidade funcional individuais, perfil de toxicidade, preferências do doente e protocolos terapêuticos institucionais (BRASIL, 2014a).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Stivarga® (regorafenibe) é um agente oral de desativação do tumor que bloqueia potentemente as multi proteínas quinases envolvidas na angiogênese tumoral (VEGRF1, -2, -3, TIE2, oncogênese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), metástase (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e imunidade tumoral (CSF1R). Particularmente, o regorafenibe inibe KIT mutante, o maior promotor oncogênico em tumores estromais gastrintestinais e, conseqüentemente, bloqueia a proliferação de células tumorais (ANVISA, 2018).

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: Regorafenibe

Nome comercial: Stivarga®

Apresentação: Comprimido revestido com 40 mg de regorafenibe em cartucho com 3 frascos plásticos contendo 28 comprimidos revestidos cada.

Detentor do registro: Bayer S.A. (ANVISA, 2014).

Fabricante: Bayer S.A.

Indicação aprovada na Anvisa: Regorafenibe é indicado para o tratamento de pacientes com tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou

experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe; com carcinoma hepatocelular (CHC) que tenham sido previamente tratados com sorafenibe; com câncer colorretal (CCR) metastático que tenham sido previamente tratados com, ou não sejam considerados candidatos para as terapias disponíveis. Estas incluem quimioterapia à base de fluoropirimidinas, terapia anti-VEGF e terapia anti-EGFR (ANVISA, 2018).

Indicação proposta pelo proponente: Tratamento de carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha.

Posologia e forma de administração: STIVARGA® (regorafenibe) possui dose recomendada de 160 mg (4 comprimidos revestidos com 40 mg de regorafenibe cada) por via oral, uma vez ao dia, durante três semanas, seguidas de uma semana sem terapia para compreender um ciclo de 4 semanas (ANVISA, 2018).

Patente: PI 0719828-0 A8 (Brasil). Depósito em 29/09/2007 (Vigente).

Contraindicações: Hipersensibilidade ao princípio ativo ou a algum dos excipientes do medicamento Stivarga® (regorafenibe). O medicamento não foi estudado na população pediátrica ou em indivíduos com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) e com doença renal em fase final. Não foram conduzidos estudos para avaliar os efeitos do regorafenibe sobre a fertilidade humana ou excreção do medicamento ou seus metabólitos no leite humano (ANVISA, 2018).

Precauções: O medicamento pode causar alterações hepáticas, sendo necessária avaliação antes do início da terapia e monitoramento após seu início (a cada 2 semanas nos primeiros 2 meses e, posteriormente, uma vez ao mês). Modificações de dose podem ser necessárias. O regorafenibe esteve associado a aumento de infecções, sendo algumas fatais. Em caso de piora no evento infeccioso, deve-se considerar a interrupção do tratamento. O medicamento também esteve associado a aumento de incidência de episódios de hemorragia (alguns fatais), sendo necessário monitoramento de hemograma e coagulograma em pacientes com predisposição a sangramentos ou em uso de anticoagulantes ou medicamentos que aumentem o risco de sangramento. Em casos de sangramento grave com necessidade de intervenção médica urgente, deve-se considerar a descontinuação permanente do regorafenibe. Casos de perfuração de gastrointestinal e ocorrência de fístulas, alguns potencialmente fatais, também foram relatados. Nesses casos, a descontinuação do regorafenibe é recomendada. Sua segurança após a ocorrência de um destes eventos é desconhecida. O medicamento também esteve associado a aumento na incidência de isquemia miocárdica e infarto. Deste modo, pacientes com histórico de doença miocárdica isquêmica devem ser monitorados quanto a sinais e sintomas de um novo evento cardíaco. Em caso de desenvolvimento de isquemia cardíaca

ou infarto, recomenda-se suspender o tratamento até que seja resolvido. O regorafenibe esteve associado a aumento da incidência de hipertensão. Deste modo, a pressão arterial deve ser controlada antes de iniciar o tratamento e monitorada em seu decorrer. Em casos de hipertensão grave ou persistente, recomenda-se interrupção do tratamento temporariamente ou reduzir a dose. Em casos de crise hipertensiva, deve-se interromper o tratamento (ANVISA, 2018).

Eventos adversos: Eventos adversos muito comuns incluem infecções, trombocitopenia e anemia, redução de apetite e da ingestão de alimentos, hemorragia, hipertensão, disfonia, diarreia, estomatite, náuseas e vômitos, hiperbilirrubinemia e elevação de transaminases, reação cutânea mão-pé, *rash* cutâneo, astenia, fadiga, dor, febre e inflamação da mucosa e perda de peso (ANVISA, 2018).

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do REGORAFENIBE para tratamento de câncer colorretal metastático em terceira linha, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se no **Quadro 2**.

QUADRO 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico) apresentada pelo proponente.

| | |
|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| População | Pacientes com carcinoma colorretal na terceira linha de tratamento |
| Intervenção (tecnologia) | STIVARGA® (regorafenibe) |
| Comparação | Comparador ativo ou placebo |
| Desfechos (<i>outcomes</i>) | Desfechos clínicos de eficácia, segurança e qualidade de vida, tais como sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para progressão, tempo para falha ao tratamento, duração do controle de doença, resposta ao tratamento. |
| Tipo de estudo | Estudos clínicos randomizados |

Pergunta: O uso do regorafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma colorretal na terceira linha de tratamento quando comparado ao tratamento ativo ou placebo no âmbito da Saúde Suplementar?

Com base na pergunta PICO estruturada acima, foram construídas estratégias de busca nas bases Medline, Central, LILACS (**Quadro 3**), além de terem sido pesquisadas as bases de trabalhos apresentados nos congressos da ASCO e da ESMO. Os critérios de seleção utilizados pelo proponente foram:

- Critérios de inclusão: estudos clínicos randomizados; estudos avaliando STIVARGA® (regorafenibe) em monoterapia em câncer colorretal, na dose proposta de 160 mg uma vez ao dia, pelos primeiros 21 dias de cada ciclo de 28 dias (via oral); estudos com grupo comparador

ativo ou placebo; estudos incluindo pacientes com carcinoma colorretal metastático com duas linhas de tratamento prévias; os desfechos estudados devem incluir algum destes: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, duração do controle de doença, medidas de qualidade de vida e segurança; publicações na forma de artigos completos ou pôsteres completos; publicações em inglês ou português.

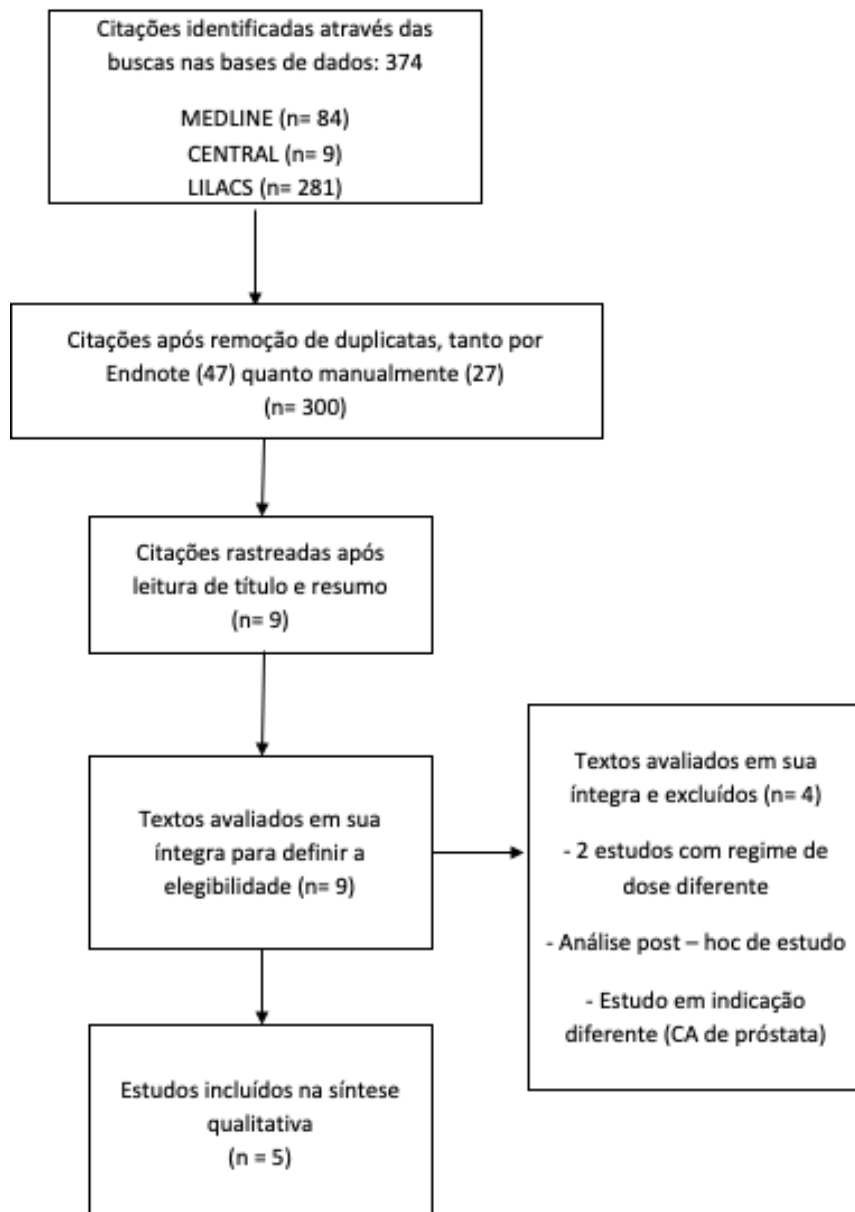
- Critério de exclusão: outros tipos de estudos, como estudos observacionais ou estudos não randomizados; estudos que avaliem outras intervenções além do STIVARGA® (regorafenibe); estudos em outras indicações ou que avaliem outras linhas de tratamento; estudos sem grupo de tratamento comparador; publicações disponíveis apenas sob a forma de resumo (*abstracts*); publicações em outras línguas além do inglês ou português.

QUADRO 3. Estratégias de busca nas bases de dados apresentadas pelo proponente.

| Base de dados | Estratégia de busca |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medline via PubMed | #1 (regorafenib OR BAY 73-4506 OR BAY73-4506 OR BAY-73-4506 OR STIVARGA) #2 (colorectal carcinoma*) OR (colorectal neoplasm*) OR (colorectal AND adenocarcinoma) OR (colon cancer) OR (colorectal cancer*) OR (colorectal tumor*) OR (rectal cancer*) OR (colon carcinoma*) OR (rectal carcinoma*) OR ("colorectal neoplasms [Mesh]") #3 random* OR placebo OR clinical trial[ptyp] #4 #1 AND #2 AND #3 |
| Central | #1 regorafenib #2 colorectal #3 carcinoma #4 #1 AND #2 AND #3 |
| LILACS | #1 regorafenib #2 colorectal #3 cancer #4 #1 AND #2 AND #3 |

Considerando-se os critérios de inclusão e exclusão, o proponente incluiu um total de cinco estudos (três ensaios clínicos randomizados e duas revisões sistemáticas que contemplaram os primeiros). O processo de seleção de estudos foi apresentado em fluxograma modificado do PRISMA *Statement* (**Figura 3**) (MOHER et al., 2009). Adicionalmente, o proponente referiu ter realizado revisão narrativa de estudos observacionais, cuja metodologia não foi explicitada.

FIGURA 3. Fluxograma de seleção dos estudos apresentado pelo proponente.



Os resultados foram apresentados narrativamente, por estudo. O proponente referiu ter feito avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados por meio da ferramenta específica para risco de viés de estudos randomizados da Colaboração Cochrane. Avaliação da qualidade da evidência não foi mencionada ou apresentada na revisão sistemática.

5.2. Avaliação crítica da demanda

A necessidade de avaliação da tecnologia apresentada foi bem definida e caracterizada. O tratamento de câncer colorretal metastático tem um leque restrito para pacientes que apresentem refratariedade a outras opções terapêuticas, tais como os protocolos que incluam diferentes combinações de 5-fluorouracil, oxaliplatina, leucovorin, ácido folínico, irinotecano, capecitabina ou biológicos em primeira ou segunda linha de tratamentos. O regorafenibe é tipicamente recomendado após ausência de resposta a estes medicamentos e pode ser utilizado em casos em que os pacientes apresentem genes KRAS ou BRAF em sua forma selvagem ou mutada (ANVISA, 2018).

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

- PICO;
- Estratégia de busca;
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);
- Avaliação do risco de viés;
- Estudos incluídos.

O proponente apresenta os componentes PICO sem estrutura-los em uma pergunta de pesquisa. Deve-se chamar atenção ao fato de que os comparadores não foram definidos, tendo sido citados apenas “comparador ativo”. Embora exista um número limitado de comparadores possíveis, eles deveriam ter sido explicitados, para maior clareza e transparência. Ademais, o proponente incluiu estudos com um comparador que, no momento da submissão, ainda não tinha registro da ANVISA no Brasil (Lonsurf[®], Laboratórios Servier do Brasil LTDA, uma combinação de trifluridina + tipiracil), concedido apenas em 2020, com publicação em DOU em 18 de maio de 2020 (ANVISA, 2020).

As estratégias de busca foram diferentes entre as bases de dados, de modo que na base Medline, a estratégia incluiu também palavras-chave para comparador, no caso apenas placebo (sendo que outros seriam aceitáveis); e para tipo de estudos. Ademais, estas palavras-chave foram combinadas de modo inadequado (aparenta não ser filtro validado), por meio do operador booleano OR (random* OR placebo OR clinical trial[ptyp]). A estratégia de busca nesta base de dados, especificamente, foi mais restrita, podendo ter resultado em menor número de referências recuperadas e, potencialmente, na perda de estudos elegíveis. Ademais, apenas na base Medline utilizou-se o vocabulário padronizado da base (MeSH), somente para a população. Os resultados da busca manual em bancos de trabalhos apresentados em congressos científicos na área de oncologia não foram apresentados, tendo sido

omitidos tanto na descrição quanto no fluxograma. As datas das buscas também não foram informadas.

Embora o proponente tenha incluído um número adequado de bases de dados pesquisadas, nem todas as bases relevantes foram incluídas, como o Embase, que é extremamente importante em se tratando de tema relacionado à farmacologia.

O proponente referiu ter realizado uma revisão narrativa com intuito de localizar estudos observacionais que pudessem fornecer dados de mundo real. Entretanto, em nenhum momento a metodologia desta revisão foi apresentada, apenas os estudos considerados, de modo que a transparência do processo como um todo foi prejudicada. Entretanto, estes estudos poderiam ter sido localizados na busca inicial, sem restrição por tipo de estudos e considerando que estudos observacionais com grupo comparador poderiam ser elegíveis.

Ainda, no que se refere aos critérios de seleção, o proponente deixa bastante claro nos critérios de inclusão que apenas ensaios clínicos randomizados seriam incluídos. Entretanto, ao final, foram incluídas cinco referências, sendo três ECR e duas revisões sistemáticas que incluíram estes estudos.

Não foi fornecida lista dos estudos excluídos com justificativas individuais. A evidência foi apresentada de forma narrativa, contendo um resumo de cada estudo incluído, sem apresentação do risco de viés dos ECR, embora o proponente tenha referido ter feito tal avaliação. Também não foi fornecida informação sobre avaliação do risco de viés das revisões sistemáticas incluídas. Ademais, foram apresentados os estudos observacionais, selecionados a partir da busca adicional, também sem avaliação de risco de viés. Finalmente, a qualidade da evidência apresentada não foi sequer mencionada ao longo de todo o relatório.

Todos estes fatores prejudicaram a avaliação da revisão sistemática como um todo. Por estes motivos, foram construídas novas estratégias de busca para as bases consideradas pelo proponente, com inclusão do Embase.

a. Pergunta PICO

Para a elaboração da pergunta PICO foram mantidos os mesmos elementos definidos pelo proponente, sendo apenas definidos os comparadores ativos, conforme podem ser vistos no **Quadro 4**:

QUADRO 4. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (pico) sugerida pelo parecerista.

| | |
|---------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| População | Pacientes com carcinoma colorretal na terceira linha de tratamento |
| Intervenção (tecnologia) | STIVARGA® (regorafenibe) |
| Comparação | Irinotecano associado a cetuximabe ou panitumumabe, cetuximabe ou panitumumabe em monoterapia, fluoropirimidina + oxaliplatina, fluoropirimidina em monoterapia e placebo |
| Desfechos (outcomes) | Desfechos clínicos de eficácia, tais como sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para progressão, tempo para falha ao tratamento, duração do controle de doença, resposta ao tratamento qualidade de vida e desfechos de segurança |
| Tipo de estudo | Estudos clínicos randomizados |

Pergunta: O uso do regorafenibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma colorretal refratário quando comparado aos medicamentos utilizados na terceira linha de tratamento, cuidados paliativos ou placebo no âmbito da Saúde Suplementar?

Para responder a esta pergunta, foram elaboradas estratégias de busca nas bases Medline via PubMed, Embase, Cochrane e LILACS. Considerando-se a relevância do Embase para temas relacionados à farmacologia, optou-se por incluir esta base de dados. As estratégias de busca encontram-se no

Quadro 5.

QUADRO 5. Estratégias de busca nas bases de dados realizadas pelo parecerista.

| Base de dados | Estratégia de busca |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Medline via PubMed | ((("Rectal Neoplasms"[Mesh] OR Rectal Neoplasm* OR Rectum Neoplasm* OR Rectal Tumor* OR Cancer of Rectum OR Rectum Cancer* OR Rectal Cancer*)) OR ("Colonic Neoplasms"[Mesh] OR Colonic Neoplasm* OR Colon Neoplasm* OR Cancer of Colon OR Colon Cancer* OR Colonic Cancer*)) OR ("Colorectal Neoplasms"[Mesh] OR Colorectal Neoplasm* OR Colorectal Carcinoma OR Colorectal Cancer* OR Colorectal Tumor*)) AND ("regorafenib" [Supplementary Concept] OR regorafenib) Resultados: 511 referências Data da busca: 01/07/2020 |
| Embase | ('colorectal cancer'/exp OR 'colorectal cancer' OR 'colorectal neoplasm'/exp OR 'colorectal neoplasm' OR 'colorectal tumor'/exp OR 'colorectal tumor' OR 'colorectal carcinoma'/exp OR 'colorectal carcinoma' OR 'colon cancer'/exp OR 'colon cancer' OR 'colonic cancer'/exp OR 'colonic cancer' OR 'colon neoplasm'/exp OR 'colon neoplasm' OR 'colonic neoplasm' OR 'cancer of colon' OR 'rectum cancer'/exp OR 'rectum cancer' OR 'rectal neoplasm'/exp OR 'rectal neoplasm' OR 'rectum neoplasm'/exp OR 'rectum tumor' OR 'rectal cancer'/exp OR 'rectal cancer' OR 'rectal tumor'/exp OR 'rectal tumor' OR 'cancer of rectum') AND [embase]/lim AND ('regorafenib'/exp OR 'regorafenib') AND [embase]/lim |

| Base de dados | Estratégia de busca |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Resultados: 1.773 referências 01/07/2020 |
| Cochrane | #1 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees #2 MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees #3 MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees #4 (Colorectal Neoplasm OR Colorectal Carcinoma OR Colorectal Cancer OR Colorectal Tumor OR Colonic Neoplasm OR Colon Neoplasm OR Cancer of Colon OR Colon Cancer OR Colonic Cancer OR Rectal Neoplasm OR Rectum Neoplasm OR Rectal Tumor OR Cancer of Rectum OR Rectum Cancer OR Rectal Cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 (regorafenib):ti,ab,kw (Word variations have been searched) #7 #5 AND #6 Resultados: 250 referências Data da busca: 01/07/2020 |
| LILACS | (Neoplasias Colorretais OR Colorectal Neoplasms OR Neoplasias Colorrectales OR Câncer Colorretal OR EX C04.588.274.476.411.307\$ OR EX C06.301.371.411.307\$ OR EX C06.405.249.411.307\$ OR EX C06.405.469.158.356\$ OR EX C06.405.469.491.307\$ OR EX C06.405.469.860.180 OR Neoplasias do Colo OR Colonic Neoplasms OR Neoplasias del Colon OR Câncer Colônico OR Câncer de Colo OR Câncer de Cólon OR Neoplasia do Cólon OR Neoplasias do Cólon OR Tumores de Colo OR Tumores de Cólon OR EX C04.588.274.476.411.307.180\$ OR EX C06.301.371.411.307.180\$ OR EX C06.405.249.411.307.180\$ OR EX C06.405.469.158.356.180 OR EX C06.405.469.491.307.180\$ OR Neoplasias Retais OR Rectal Neoplasms OR Neoplasias del Recto OR Câncer Retal OR Câncer do Reto OR Neoplasia do Reto OR Neoplasias do Reto OR EX C04.588.274.476.411.307.790\$ OR EX C06.301.371.411.307.790\$ OR EX C06.405.249.411.307.790\$ OR EX C06.405.469.491.307.790\$ OR EX C06.405.469.860.180.500\$) AND regorafenib Resultados: 0 01/07/2020 Busca adicional: colorectal AND cancer AND regorafenib (realizada pelo proponente) Resultados: 0 01/07/2020 |

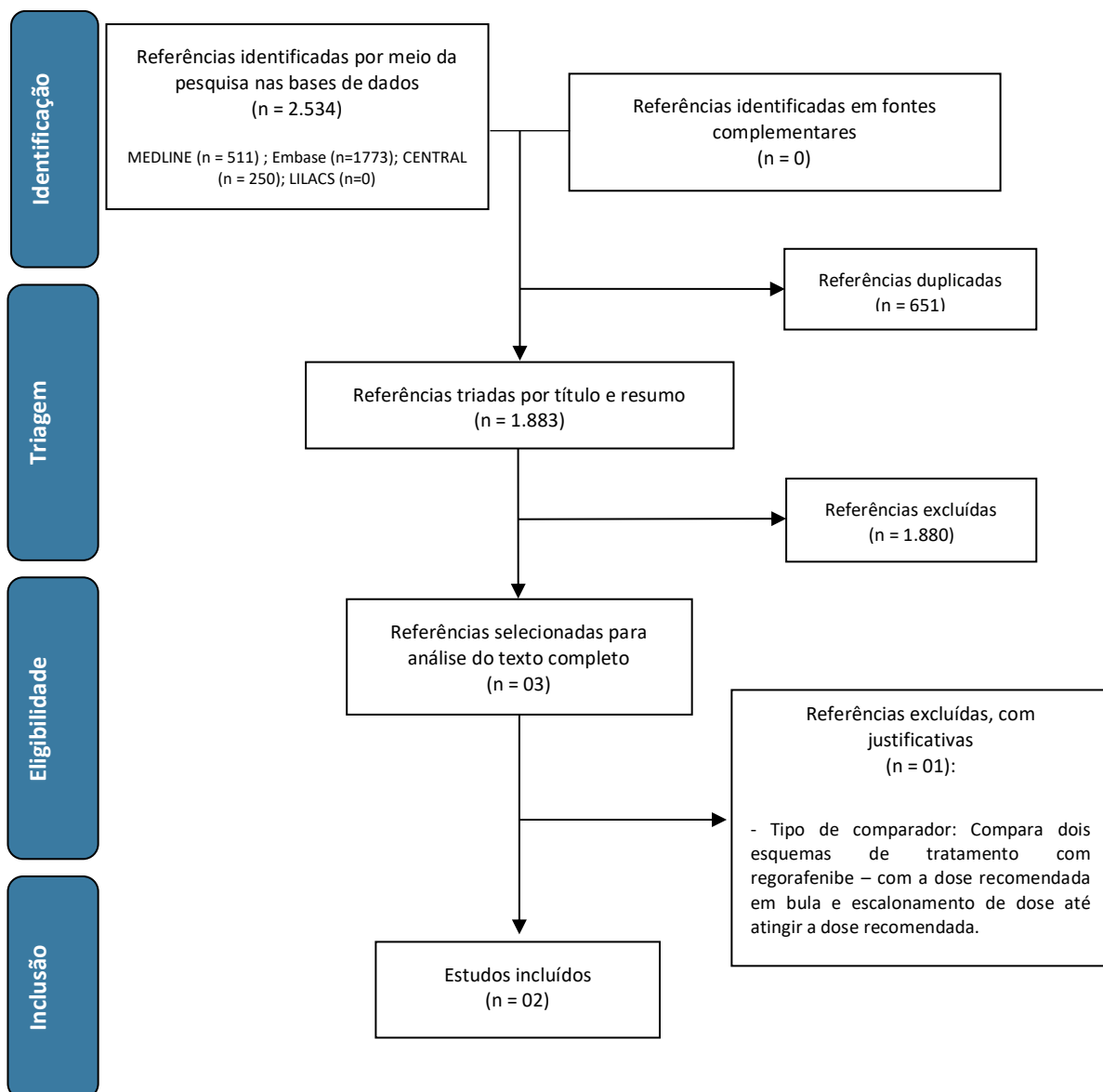
Neste novo processo de busca e seleção das evidências, foi mantida a maioria dos critérios de inclusão e exclusão utilizados pelo proponente. Resumos de estudos apresentados em eventos científicos foram considerados apenas se o texto completo não fosse localizado e agregasse informações relevantes quanto à eficácia e segurança da tecnologia, segundo descrito anteriormente. Ademais, as referências de revisões sistemáticas sobre a tecnologia foram consultadas para evitar que estudos potencialmente elegíveis fossem perdidos. Não houve restrição de data de publicação com o intuito de localizar novos estudos relevantes que pudessem ter sido publicados posteriormente à submissão do dossiê pelo proponente.

Ressalta-se que, na maioria das bases foi localizado um número superior de estudos quando comparado à busca do proponente, o que pode ter sido em decorrência das diferenças entre as estratégias de busca e os períodos considerados. A busca na base de dados LILACS, entretanto, não retornou nenhum resultado, embora tenha sido mais sensível que a dos proponentes. Diante da

inconsistência entre os achados das estratégias de busca, reproduziu-se a estratégia de busca do proponente. Ainda assim, nenhum resultado foi recuperado.

As estratégias de busca retornaram um total de 2.534 referências. Após a remoção de duplicatas, 1.883 referências foram avaliadas por meio dos títulos e dos resumos. Aplicando-se os critérios de inclusão e exclusão apresentados pelo proponente, três estudos foram selecionados para leitura na íntegra (GROTHERY et al., 2013; LI et al., 2015; BEKAIL-SAAB et al., 2019). Ao final, dois estudos foram selecionados para compor esta revisão (GROTHERY et al., 2013; LI et al., 2015) (**Figura 4**).

FIGURA 4. Fluxograma de seleção das evidências.



Houve diferença nos resultados do processo de seleção das evidências. Com base nos critérios de seleção do proponente (exceto pelos resumos de congresso que não foram considerados na nova proposta de busca), o parecerista selecionou apenas dois estudos, enquanto o proponente incluiu cinco referências. As justificativas para exclusão encontram-se no **Quadro 6**.

QUADRO 6. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.

| Estudos selecionados pelo proponente | Avaliação do parecerista | |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Incluídos | Excluídos - Motivo |
| (GROTHEY et al., 2013) | X | |
| (LI et al., 2015) | X | |
| (BEKAIL-SAAB et al., 2016) | | Compara dois esquemas de tratamento com regorafenibe – com a dose recomendada em bula e escalonamento de dose até atingir a dose recomendada. Não inclui grupo placebo ou outros comparadores ativos de interesse. |
| (RØED SKÅRDERUD et al., 2018) | | Revisão sistemática com meta-análise dos estudos CORRECT e CONCUR, incluídos no presente relatório. |
| (ABRAHAO et al., 2018) | | Revisão sistemática com meta análise que compara o regorafenibe à trifluridina e tipiracil (TAS-102), tecnologia não disponível no rol da ANS. |

5.2.1. Características dos estudos incluídos

O estudo de Grothey et al., 2013, chamado CORRECT, é um ensaio clínico randomizado paralelo, de fase 3, multicêntrico, triplo-cego que comparou os efeitos de regorafenibe + melhores cuidados de suporte (MCS) aos do placebo + MCS em sobrevida global em pacientes com câncer colorretal metastático em 3ª linha de tratamento. A intervenção consistiu na administração de regorafenibe 160 mg por 21 dias, seguido de um intervalo de 7 dias sem o medicamento (ciclos de 28 dias). Desfechos secundários e terciários de interesse incluíram sobrevida livre de progressão, qualidade de vida, *utility* e segurança. O estudo incluiu um total de 760 pacientes, dos quais 505 receberam regorafenibe e 255 receberam placebo. As análises foram feitas por intenção de tratar. Os pacientes foram semelhantes na maioria das características sociodemográficas, exceto por mutações no gene KRAS, mais frequentes no grupo placebo. Todos os pacientes receberam terapia anti-VEGF previamente ao estudo. Para o grupo regorafenibe, a dose média de medicamento foi de 147,1 mg (DP = 18,6) e para o grupo placebo,

a dose foi de 159,2 mg (DP = 4,9). Estes valores médios são decorrentes de alterações de dose previstos em protocolo em caso de eventos adversos (GROTHEY et al., 2013).

O estudo de Li et al., 2015, também chamado de CONCUR, tem metodologia semelhante à do CORRECT e incluiu 204 pacientes asiáticos com câncer colorretal metastáticos refratários à terapia padrão. Foi um estudo randomizado, duplo-cego, multicêntrico, de fase III em que 136 pacientes receberam regorafenibe + MCS e 84 receberam placebo + MCS. O esquema terapêutico foi o mesmo utilizado no estudo CORRECT e também previa reduções de doses em casos de eventos adversos. O CONCUR também teve como desfecho primário sobrevida global, mas avaliou sobrevida livre de progressão, qualidade de vida, utilidade e segurança como desfechos secundários e terciários. As análises estatísticas foram feitas por intenção de tratar. Segundo os autores, os grupos foram semelhantes, embora pareça haver diferenças em sexo e sítio primário do tumor. Neste estudo, o seguimento mediano foi de 7,4 meses. A dose média de regorafenibe foi de 145,4 mg (DP = 18,1) e a de placebo de 160 mg (LI et al., 2015).

5.2.2. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo 2** descreve as principais características dos dois 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) qualidade da evidência (GRADE); e (7) Limitações.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, qualidade de vida relacionada à saúde, estado de saúde, mortalidade (proporção) e segurança.

Sobrevida global (SG)

Nos estudos, este desfecho foi definido como o tempo entre randomização até morte por todas as causas, reportada em *hazard ratios* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e por meio de mediana e intervalo interquartil.

No estudo de Grothey et al., 2013, observou-se uma redução de 23% do risco de mortalidade entre os pacientes que receberam regorafenibe (HR = 0,77; IC 95%: 0,64 a 0,94; unicaudal, p=0,0052). O grupo que recebeu o tratamento ativo teve uma sobrevida global mediana de 6,4 meses, enquanto no grupo

placebo, a mediana foi de 5,0 meses, o que representa um ganho de 1,4 meses de vida (GROTHEY et al., 2013).

No estudo de Li et al., 2015, o uso de regorafenibe resultou em redução de risco de morte de 45% (HR = 0,55; IC 95%: 0,40 a 0,77; unicaudal, $p=0,00016$). Houve um ganho de sobrevida mediano de 2,5 meses de vida entre pacientes que receberam regorafenibe em comparação ao placebo (regorafenibe = 8,8 meses; placebo = 6,3 meses) (LI et al., 2015).

Sobrevida livre de progressão (SLP)

Definida como tempo entre randomização até primeira evidência radiológica ou clínica de progressão de doença ou morte por qualquer causa, a SLP foi reportada em *hazard ratios* (HR) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%) e por meio de mediana e intervalo interquartil.

Grothey et al., 2013 reportaram uma redução de risco de progressão significativa de 51% entre os pacientes que receberam regorafenibe, comparados ao grupo placebo (HR= 0,49; IC 95%: 0,43 a 0,58; unicaudal, $p<0,0001$). A diferença de SLP mediana entre os grupos foi de apenas 0,2 meses (regorafenibe = 1,9 meses; placebo = 1,7 meses) (GROTHEY et al., 2013).

No estudo de Li et al., 2015, observou-se uma redução de 69% no risco de progressão da doença HR= 0,31 (0,22 a 0,44; unicaudal, $p<0,0001$). A SLP mediana no grupo regorafenibe foi de 3,2 meses (Intervalo interquartil: 2,0 – 3,7) e no grupo placebo de 1,7 meses (intervalo interquartil: 1,6 – 1,8) (LI et al., 2015).

Qualidade de vida relacionada à saúde e estado de saúde

Em ambos os estudos, este desfecho foi avaliado por meio do instrumento EORTC-QLQ-C30 e a medida de utilidade foi feita por meio do instrumento EQ-5D. Ambas foram reportadas por meio de média e desvio-padrão.

No estudo de Grothey et al., 2013, houve deterioração da qualidade de vida (redução média de 13,7 e 12,8 pontos nos grupos regorafenibe e placebo, respectivamente) e do estado de saúde (redução média de 0,14 e 0,15 do escore índice nos grupos regorafenibe e placebo, respectivamente) em relação ao início do estudo em ambos os grupos. Os autores referem que a piora destes desfechos foi semelhante entre os grupos, embora não tenham reportado o valor de p . (GROTHEY et al., 2013).

No estudo de Li et al., 2015, também se observou piora da qualidade de vida e do estado de saúde em ambos os grupos. Embora, aparentemente, esta piora tenha sido mais acentuada no grupo que recebeu o regorafenibe (redução média de 15,6 pontos no grupo regorafenibe e 5,8 pontos no grupo placebo para qualidade de vida e de 0,27 e 0,18, respectivamente, para estado de saúde), os autores referem que o comportamento quanto a estes desfechos foi semelhante entre os grupos e o valor de p não foi reportado (LI et al., 2015).

Segurança

Segurança foi avaliada por meio da ocorrência de eventos adversos, reportados em número de eventos e porcentagens.

No estudo de Grothey et al., 2013, 93% dos pacientes do grupo regorafenibe e 61% do grupo placebo apresentaram eventos adversos relacionados à terapia. Em cerca de 67% e 23% dos pacientes de cada grupo, respectivamente, foram necessárias alterações de dose. Os eventos adversos mais comumente reportados foram fadiga, reação cutânea mão-pé, diarreia, anorexia, alterações da voz, entre outros. Onze óbitos foram considerados decorrentes de eventos adversos da terapia com regorafenibe (GROTNEY et al., 2013).

No estudo de Li et al., 2015, 100% dos pacientes do grupo regorafenibe e 88% do grupo placebo apresentaram eventos adversos. Destes, 97% e 46%, respectivamente, foram considerados relacionados à terapia. Os eventos adversos mais frequentes foram reação cutânea mão-pé, hiperbilirrubinemia, alteração de enzimas hepáticas, hipertensão, entre outros. Neste estudo, dois pacientes evoluíram a óbito, provavelmente em decorrência do tratamento com regorafenibe. Em 40% dos pacientes em uso de regorafenibe tiveram a dose do medicamento reduzida devido a eventos adversos. Nenhum paciente do grupo placebo necessitou de reduções de dose. Um paciente apresentou hiperbilirrubinemia e vômitos em borra de café 30 dias após a última dose, evoluindo para parada cardíaca. O outro paciente apresentou parada cardíaca dois dias após ter iniciado o tratamento (LI et al., 2015).

5.2.3. Meta-análise dos resultados

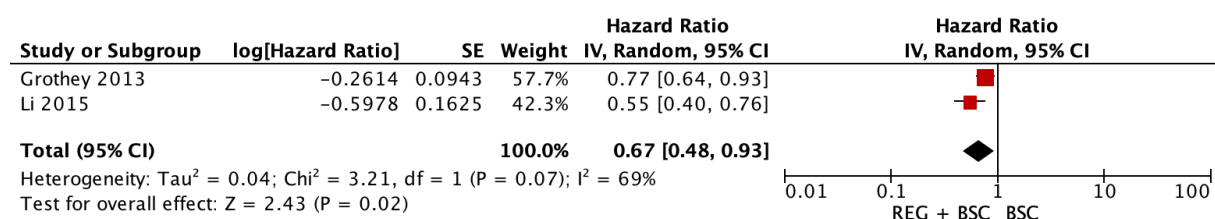
Os resultados de ambos os estudos foram combinados em meta-análises para os desfechos de sobrevida global, sobrevida livre de progressão e ocorrência de eventos adversos gerais. Para os dois primeiros desfechos, utilizou-se o método de inverso da variância em modelo de efeitos aleatórios,

com apresentação das medidas de efeito em HR (IC 95%). Já para eventos adversos gerais, utilizou-se modelo de efeitos aleatórios pelo método de Mantel-Haenszel, sendo a medida de efeito apresentada em RR (IC 95%).

Sobrevida global

Os resultados obtidos na meta-análise favoreceram a intervenção (regorafenibe + melhores cuidados de suporte), com uma redução de risco de morte de 33% em relação ao grupo placebo (HR = 0,67, IC 95%: 0,48 a 0,93). Nesta análise foi observada heterogeneidade estatística substancial ($I^2 = 69\%$), que pode ser decorrente das características clínicas dos pacientes incluídos, como etnicidade, tratamentos prévios e características do tumor (**Figura 5**).

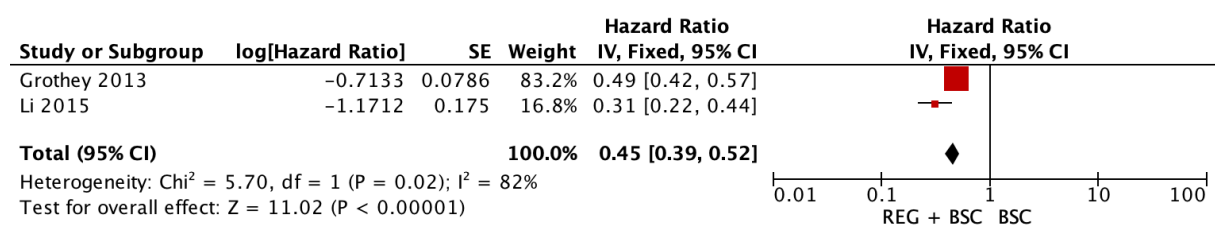
FIGURA 5. Forest plot da meta-análise de sobrevida global.



Sobrevida livre de progressão

Para este desfecho, os resultados também favoreceram a intervenção, com uma redução de risco de progressão de doença de 55% em relação ao grupo placebo (HR = 0,45, IC 95%: 0,39 a 0,52). Nesta análise foi observada heterogeneidade estatística substancial ($I^2 = 82\%$), que pode ser decorrente das características clínicas dos pacientes incluídos, como etnicidade, tratamentos prévios e características do tumor (**Figura 6**).

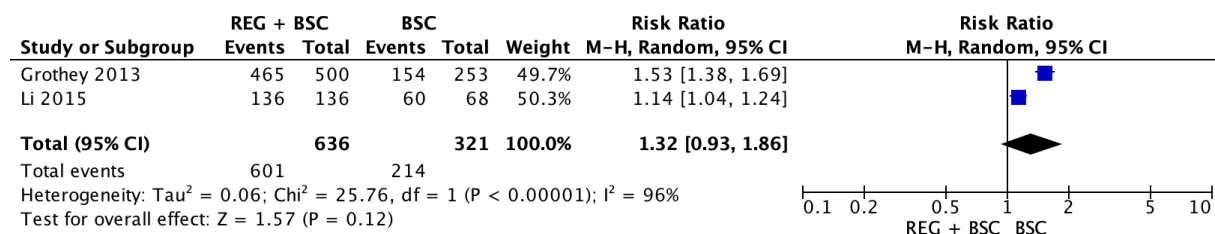
FIGURA 6. Forest plot da meta-análise de sobrevida livre de progressão.



Eventos adversos gerais

Os resultados evidenciaram que não houve diferença significativa entre os grupos quanto à ocorrência de eventos adversos (RR = 1,32, IC 95%: 0,93 a 1,86). Ambos os estudos incluídos contribuíram de modo semelhante para a análise. Houve heterogeneidade estatística substancial ($I^2 = 96\%$), sem sobreposição dos intervalos de confiança, embora os resultados de ambos os estudos tenham, individualmente, favorecido o controle. A heterogeneidade pode ser decorrente das características clínicas dos pacientes incluídos, como etnicidade, tratamentos prévios e características do tumor (Figura 7).
















FIGURA 7. Forest plot da meta-análise de eventos adversos gerais.



5.2.4. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos

Os estudos incluídos foram bastante semelhantes quanto à sua metodologia e ambos apresentaram risco de viés moderado a alto. Isso se deve ao fato de que os estudos não informaram com clareza quais foram os procedimentos adotados para manter o cegamento da equipe e dos pacientes; ao fato de haver diferenças ou incertezas quanto à comparabilidade dos grupos quanto às suas características basais; e pela incerteza se o avaliador dos desfechos estava cegado quanto à terapia recebida pelos pacientes no estudo de Grothey et al., 2013. Já no estudo de Li et al., 2015, os autores referem que os investigadores estavam cegados e que o estudo contou com uma equipe independente para garantir a integridade dos dados e dos resultados, mas a atuação desta equipe e a comparabilidade entre os procedimentos, avaliações e resultados não foram reportadas (Figura 8).

FIGURA 8. Avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

| | | Risk of bias domains | | | | | |
|-------|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
| Study | Grothey 2013 |  |  |  |  |  |  |
| | Li 2015 |  |  |  |  |  |  |
| | | Domains: D1: Bias arising from the randomization process D2: Bias due to deviations from intended intervention. D3: Bias due to missing outcome data. D4: Bias in measurement of the outcome. D5: Bias in selection of the reported result. | | | | | Judgement  High  Some concerns  Low |

5.2.5. Avaliação da Qualidade da Evidência

A qualidade da evidência foi apresentada para os desfechos meta-analisados por meio do Sistema *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). Para todos os desfechos, a qualidade da evidência foi muito baixa, principalmente devido ao risco de viés moderado a alto dos estudos incluídos, bem como pela alta heterogeneidade estatística dos resultados. A avaliação detalhada pode ser vista no **Anexo 3**.

5.2.6. Informações adicionais

Existem evidências de que a alta frequência de eventos adversos decorrentes do uso de regorafenibe na dose recomendada em bula tem limitado o uso deste medicamento. Empiricamente, oncologistas passaram então a utilizar diferentes doses de regorafenibe para mitigar estes efeitos. A partir de então, pesquisas testando regimes de aumento progressivo de dose têm sido avaliadas em estudos clínicos. Em um ECR de fase II, multicêntrico e aberto que incluiu 123 pacientes ambulatoriais com câncer colorretal metastático refratário, os pacientes poderiam ter sido randomizados para dois grupos: o que recebeu a dose recomendada em bula (160 mg/ dia por 21 dias seguido por intervalo de 7 dias sem medicamento); e que recebeu medicamento com aumento progressivo das doses (80 mg/ dia na primeira semana, 120 mg/ dia na segunda semana e 160 mg/ dia na terceira semana no primeiro ciclo, conforme tolerância. A partir do segundo ciclo, os pacientes receberiam a maior dose tolerada no ciclo 1). As doses ainda poderiam sofrer modificações de acordo com o perfil de eventos adversos. Adicionalmente ao regorafenibe, todos os pacientes receberam MCS (BEKAI-SAAB et al., 2019).

Dentre os 54 pacientes que receberam o medicamento com escalonamento de dose, 42,6% iniciaram o terceiro ciclo, enquanto apenas 25,8% dos pacientes que receberam a dose plena iniciaram ($p=0.043$). A maioria dos pacientes que interrompeu o tratamento após o segundo ciclo o fez devido à progressão de doença (37% dos pacientes em escalonamento de dose e 47% dos pacientes em dose plena). A sobrevida global mediana dos pacientes em escalonamento de dose foi de 9,8 meses comparado a 6,0 meses para os que receberam dose plena, embora não tenha sido verificada diferença estatística entre os grupos ($HR=0,72$; IC 95%: 0,7 a 1,10; $p=0,12$). Sobrevida livre de progressão mediana também foi semelhante entre os grupos ($HR = 0,84$; IC 95%: 0,57 a 1,24; $p=0,38$), sendo de 2,8 meses para o grupo que recebeu dose escalonada e de 2,0 meses para o que recebeu dose plena. Também não foram observadas diferenças em qualidade de vida. Os eventos adversos foram semelhantes aos estudos reportados anteriormente, embora tenham sido menos frequentes nos pacientes que tiveram aumento progressivo da dose (BEKALL-SAAB et al., 2019).

Estudos de vida real foram conduzidos com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do regorafenibe para o tratamento de câncer colorretal metastático refratário às terapias padrão. O tamanho amostral variou entre 43 e 2864 pacientes e nenhum incluiu um grupo comparador (ADENIS et al., 2016; ALJUBRAN et al., 2019; DUCREUX et al., 2019; VAN CUTSEM et al., 2019; APARICIO et al., 2020; DANE et al., 2020). Na maioria deles, o tempo mediano de tratamento foi de 2,5 meses (DUCREUX et al., 2019; VAN CUTSEM et al., 2019; DANE et al., 2020), embora exista evidência de duração de tratamento de até 30,4 meses (VAN CUTSEM et al., 2019).

Dentre os estudos que reportaram sobrevida livre de progressão, o tempo mediano variou entre 2,2 meses e 3,1 meses (ALJUBRAN et al., 2019; DUCREUX et al., 2019; VAN CUTSEM et al., 2019; DANE et al., 2020), o que representa discreto incremento em relação ao observado no estudo CORRECT (1,9 meses) (GROTHEY et al., 2013), porém inferior ou semelhante ao observado no estudo CONCUR, que incluiu apenas pacientes asiáticos (3,2 meses) (LI et al., 2015). A sobrevida global mediana variou entre 5,6 e 8 meses (ADENIS et al., 2016; ALJUBRAN et al., 2019; DUCREUX et al., 2019; APARICIO et al., 2020), o que é consistente com os resultados encontrados nos ensaios clínicos randomizados (mediana de 6,4 no estudo CORRECT e 8,8 meses no estudo CONCUR) (GROTHEY et al., 2013; LI et al., 2015).

O perfil de segurança do regorafenibe observado nestes estudos foi consistente com o observado nos ensaios clínicos randomizados e resultaram em redução de dose em 30% a 91% dos pacientes. Os eventos adversos mais comuns foram alteração de enzimas hepáticas, fadiga, hipertensão, diarreia e reação cutânea mão-pé (ADENIS et al., 2016; DUCREUX et al., 2019; VAN CUTSEM et al., 2019; DANE

et al., 2020). As características dos pacientes e os esquemas de administração do medicamento nos estudos foram, entretanto, variado, o que pode ter resultado na grande variabilidade observada.

5.6. Avaliação econômica em saúde (AES)

5.6.1. Avaliação econômica apresentada pelo proponente

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 seguir, foi apresentada breve síntese da avaliação econômica enviada pelo proponente e análise crítica desta ACE. A avaliação por item encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

A necessidade de uma avaliação de custo-efetividade foi devidamente justificada, considerando-se a ausência de estudos brasileiros que tenham avaliado esta tecnologia, sobretudo sob a perspectiva da ANS. O proponente cita outras agências que avaliaram ou iniciaram o processo de avaliação do regorafenibe para tratamento de câncer colorretal metastático em terceira linha de tratamento. Embora nenhuma tenha considerado o medicamento custo-efetivo, o proponente discute as dificuldades de transferabilidade dos dados, o que reforça a necessidade de nova ACE.

O proponente apresentou um modelo de análise de sobrevida particionada, comumente utilizada para avaliações econômicas na área de oncologia. O modelo foi composto de três estados de saúde: sem progressão da doença, progressão após tratamento e morte. A população considerada foi a de pacientes com câncer colorretal metastático refratários em terceira linha de tratamento. As terapias em comparação foram regorafenibe + MCS e apenas MCS. Foi considerada a perspectiva da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) e a análise foi realizada em um horizonte de 10 anos, divididos em ciclos mensais.

A efetividade foi representada por meio de anos de vida ganhos, a partir dos dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global reportados no estudo CORRECT (GROTHEY et al., 2013). Foram considerados apenas custos diretos das terapias, sendo que os custos dos medicamentos foram obtidos a partir da tabela CMED vigente na data em que as análises foram feitas, tendo sido utilizado o Preço Fábrica 18% (PF18%). Os custos dos procedimentos foram obtidos a partir de diferentes fontes: tabelas SIMPRO e SINDHOSPE, CBHPM e RFNP2018 – TUSS. Para procedimentos, taxas e quantitativo de materiais não disponíveis nas fontes citadas anteriormente, o proponente consultou especialistas (um médico e uma enfermeira oncologista) para estimar estes dados.

O caso base considerou que os pacientes receberiam doses de 147 mg diariamente por três semanas, com uma semana sem medicamento. Os custos foram aqueles obtidos nas estimativas e o horizonte temporal, de dez anos. Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 351.673,81 por ano de vida ganho, conforme mostra o **Quadro 7**.

QUADRO 7. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do regorafenibe comparado aos melhores cuidados de suporte do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente.

| Item | Efetividade | Diferença de efetividade | Custo (R\$) | Diferença de custo (R\$) | RCEI |
|------------------------------|-------------|--------------------------|-------------|--------------------------|---------------------------|
| Regorafenibe | 0,85 | 0,14 | 159.073,20 | 49.724,93 | R\$ 351.673,81/ AVG |
| Melhores cuidados de suporte | 0,71 | | 109.348,27 | | |

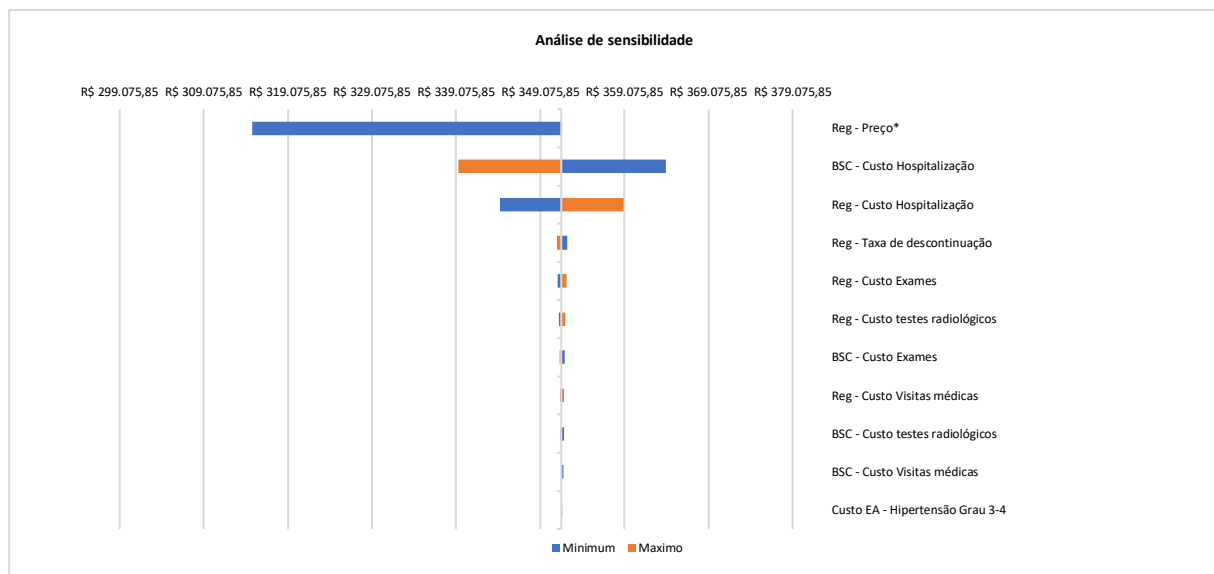
O proponente apresentou ainda análises de sensibilidade determinísticas univariadas, variando o horizonte temporal (1, 3 e 5 anos), a dose do medicamento (80 mg, 120 mg e 160 mg), os custos dos procedimentos e as taxas de descontinuação (variação de 10% do valor médio, para mais e para menos). O proponente não variou o custo máximo do medicamento por ter considerado seu valor máximo.

Na análise que considerou apenas o horizonte temporal, as RCEI em um, três e cinco anos foram de R\$ 549.484,01, R\$ 378.796,21, R\$ 359.746,45, respectivamente, sendo superiores à do caso base. O proponente argumenta que a maior variação de custos do tratamento ocorre no primeiro ano, sendo a variação pequena nos anos subsequentes.

Considerando-se as doses dos medicamentos, as RCEI foram de R\$ 183.685,54, R\$ 283.977,04 e R\$ 384.268,55 para 80 mg, 120 mg e 160 mg, respectivamente, de modo que a quantidade de medicamento e, conseqüentemente, seus custos, resultam em variação considerável da RCEI.

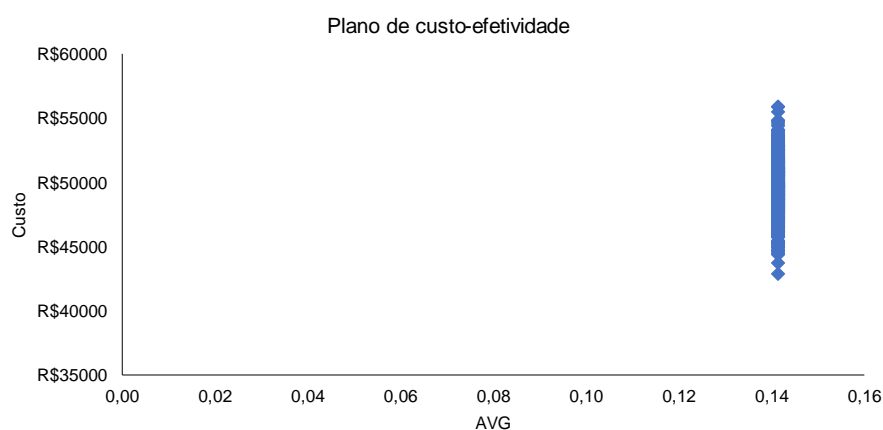
Os resultados das variações de custo de procedimentos e medicamento, bem como da taxa de descontinuação foram apresentadas em gráfico de tornado (**Figura 9**). Nestas análises, os parâmetros que resultaram em maior variação dos resultados foram os custos do medicamento e de hospitalização, tanto para o regorafenibe, quanto para os melhores cuidados de suporte.

FIGURA 9. Análise de sensibilidade da análise custo-efetividade apresentada pelo proponente.



O proponente ainda fez uma análise de sensibilidade probabilística por meio de uma análise de Monte Carlo, em que foram feitas 1.000 simulações. Para variáveis de custo, foi utilizada distribuição gamma, enquanto para a taxa de descontinuação, utilizou-se a distribuição beta. Os resultados foram apresentados apenas graficamente, sendo que apenas os custos apresentaram variação e a efetividade se manteve constante (**Figura 10**).

FIGURA 10. Plano de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística apresentada pelo proponente.



5.6.2. Análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo proponente

O proponente apresentou uma pergunta de pesquisa clara, contendo os principais componentes da pergunta, embora ele pudesse ter incluído também o horizonte temporal para fins de clareza. A

população e a intervenção foram bem descritas. Quanto ao comparador, o proponente utilizou apenas os cuidados de suporte padrão. Embora ele tenha justificado esta restrição dizendo que não existem outras terapias disponíveis para a terceira linha de tratamento, a diretriz da própria SBOC cita diversas opções terapêuticas que podem ser utilizadas nesta mesma linha e que já constam no rol da ANS (**Quadro 8**). MSC ou suporte clínico exclusivo constam como estratégias para pacientes com câncer colorretal metastático em terceira e quarta linhas de tratamento com prejuízo funcional importante (ECOG 3 e 4), o que não era o caso da população considerada tanto na revisão sistemática quanto na análise econômica. Deste modo, considera-se que a análise econômica deveria ter incluído estas opções.

QUADRO 8. Opções terapêuticas recomendadas para 3ª e 4ª linhas de tratamento disponíveis no rol da ANS.

| Característica | Tratamento |
|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| RAS e BRAF selvagens | Irinotecano + cetuximabe Irinotecano + panitumumabe Cetuximabe ou panitumumabe monoterapia |
| RAS ou BRAF-V600E mutado | Retratamento com fluoropirimidina e oxaliplatina Fluoropirimidina monoterapia |
| Qualquer RAS ou BRAF | Regorafenibe (tratamento em avaliação) |
| BRAF-V600E mutado | Vemurafenibe + irinotecano + cetuximabe |
| ECOG 3 ou 4 | Suporte clínico exclusivo |

Fonte: Adaptado de Diretriz SBOC – Cólon: Doença Avançada (COUTINHO et al., 2020).

O modelo, de sobrevida particionada foi considerado adequado. Incluiu três estados de saúde viáveis e relevantes (sem progressão da doença, progressão após tratamento e morte). O horizonte temporal também foi considerado adequado, com base nos resultados apresentados para as curvas de sobrevida livre de progressão e sobrevida global. O tamanho dos ciclos foi adequado, refletindo o período de um ciclo de tratamento com regorafenibe (28 dias).

Os inputs de efetividade são provenientes de apenas um estudo, o CORRECT (GROTHEY et al., 2013), embora outro esteja disponível para a mesma população, porém em diferente grupo étnico (LI et al., 2015). O proponente justifica a exclusão do último por ter incluído apenas pacientes asiáticos. A efetividade foi representada por anos de vida ganhos para cada braço de tratamento, obtidos por meio dos dados de sobrevida global estimados a partir de curvas de Kaplan Meier ajustadas por diferentes tipos de distribuição. O proponente refere ter utilizado a curva log-normal, mas não justifica o motivo e nem testa os valores das diferentes distribuições em análises de sensibilidade. Outro ponto a se

considerar é que o estudo apresentou dados de qualidade de vida e utilidade, avaliados pelo EORTC-QLQ-C30 e pelo EQ-5D, e não houve diferença significativa entre os grupos (GROTHEY et al., 2013).

O proponente optou por não utilizar este dado, considerando que “o questionário utilizado no estudo pode não ter sido capaz de distinguir entre efeitos do tratamento com regorafenibe ou os sintomas do próprio CCR”. Entretanto, esta justificativa não parece adequada, visto que em ambos os braços de tratamento pode ter ocorrido esta possível ausência de distinção entre efeitos do tratamento ou sintomas da própria doença. Além disso, as agências que conduziram avaliações econômicas desta terapia consideraram o valor de utilidade fornecido nos estudos.

A obtenção das probabilidades de eventos adversos de cada ciclo foi feita adequadamente, considerando-se a relação exponencial entre probabilidades e taxas. Foram calculadas as probabilidades apenas para eventos adversos reportados em 5% ou mais dos pacientes.

As fontes dos custos foram adequadas, em sua maioria, e refletiram a perspectiva da ANS. Entretanto, há que se considerar que existem incertezas referentes ao modo de obtenção de alguns dados, que não estavam disponíveis nas tabelas consultadas. Para estes dados, foram consultados dois especialistas na área de oncologia, um médico e um enfermeiro para estimativa de taxas, quantitativo de materiais ou custos de procedimentos. Embora seja uma estratégia válida e importante na ausência de informações na literatura, o nível de evidência é baixo, como o próprio proponente discute, e foi consultado um número pequeno e seletivo de profissionais. As taxas aplicadas foram adequadas, estando de acordo com as Diretrizes Metodológicas para a elaboração de avaliações econômicas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014b).

Ainda no que tange aos custos, o custo do medicamento foi obtido a partir da dose média utilizada nos estudos, de 147 mg, sendo que a dose recomendada é de 160 mg. Esta dose média reflete a necessidade de redução da dose por alguns pacientes, seja por condições basais ou por eventos adversos. Deste modo, o proponente calculou o custo do miligrama do medicamento para obter o custo de 147 mg. Compreende-se o intuito do proponente de considerar as reduções de doses, embora esta situação pudesse ter sido considerada apenas nas análises de sensibilidade. Não houve penalização quanto a este fator.

O regorafenibe resultou em ganho incremental de 0,14 anos, o que corresponde a um ganho de 1,7 meses comparado aos melhores cuidados de suporte. Ao mesmo tempo, o custo incremental foi de R\$ 49.724,93, resultando em RCEI de R\$ 351.673,81 por ano de vida ganho. As incertezas do modelo foram testadas em análises de sensibilidade determinísticas univariadas e análise de sensibilidade probabilística. As análises de sensibilidade evidenciaram que os valores de RCEI foram sensíveis a

variações de custo do regorafenibe e de interação hospitalar para ambos os tratamentos e a variações no horizonte temporal considerado.

Chama atenção o fato de que em uma das análises de sensibilidade (cenário 1), a que variou o horizonte temporal, as RCEI em um, três e cinco anos foram de R\$ 549.484,01, R\$ 378.796,21, R\$ 359.746,45, respectivamente, todas superiores à do caso base. O proponente argumenta, erroneamente, que os custos totais do tratamento são maiores no primeiro ano, sendo menores nos anos subsequentes. Isto não é possível, pois em apenas um ano a RCEI foi de R\$ 549.484,01 e em 10 anos, de R\$ 351.673,81.

Outro ponto ainda referente às análises de sensibilidade é que não houve variação dos parâmetros de efetividade e os custos do medicamento foram variados apenas considerando a variação mínima. O proponente justifica que a variação máxima não seria possível, dado que foram utilizados os valores máximos para a análise, representados pelo PF18%. Deste modo, o custo não superaria os valores utilizados e apenas a redução seria possível a partir da negociação de preços entre o fabricante e a operadora. Os demais parâmetros considerados foram variados em 10% a mais ou a menos do valor utilizado no caso base, mas não houve justificativa para adoção destes intervalos.

O resultado da análise de sensibilidade probabilística foi apresentado somente sob a forma de figura, sem qualquer tipo de discussão ou explicação do que foi apresentado. A figura representa um quadrante do plano de custo incremental em que apenas os custos variaram, de acordo com as taxas de descontinuidade e custos utilizados. O custo incremental variou de aproximadamente R\$ 43.000,00 a aproximadamente R\$ 57.000,00 para 0,14 anos de vida ganhos.

As maiores limitações do estudo são discutidas previamente à apresentação dos resultados e se referem às incertezas decorrentes da possibilidade de descontinuação do tratamento, de eventos adversos e das fontes de utilização dos recursos. A discussão é apresentada na seção de conclusões e considera o cenário de pacientes com câncer colorretal metastático refratário em terceira linha de tratamento e os principais achados dos estudos pivotais que avaliaram o regorafenibe para esta indicação. Houve pouca discussão dos achados da avaliação econômica com contexto brasileiro e com os resultados das ACE já publicadas, apesar das limitações de comparabilidade.

Finalmente, no que diz respeito à estrutura do documento, o proponente menciona estudos ao longo do texto que não foram listados nas referências bibliográficas, fato que dificultou um pouco a avaliação, seja para consulta dos parâmetros utilizados ou para maior clareza em relação a alguns trechos do texto.

5.7. 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 5** do presente documento.

5.7.1. Análise de impacto orçamentário elaborada pelo proponente

O proponente apresenta uma análise de impacto orçamentário em um horizonte de cinco anos (2020 a 2024) e em dois cenários: um referente ao cenário atual, em que constam apenas os melhores cuidados de suporte (consultas médicas, exames laboratoriais e de imagem e hospitalização); o segundo representa a incorporação do regorafenibe, em que os pacientes poderiam receber somente melhores cuidados de suporte ou regorafenibe associado a estes cuidados. Neste último cenário, utilizou-se quotas de mercado, de 40% a 80% com incrementos de 10% ao ano no braço que inclui o regorafenibe, enquanto no braço com melhores cuidados de suporte houve redução da participação de 60% a 20%.

A estimativa da população foi feita a partir das taxas de crescimento anuais de 2017, fornecidas pelo IBGE e pelas incidências de câncer colorretal, câncer colorretal metastático e de refratariedade ao tratamento, com progressão da 2ª linha para a 3ª linha. Mortalidade não foi considerada nesta análise. A população estimada para o período de 2020 a 2024 variou entre 2131 a 2535 pacientes por ano (**Quadro 9**).

QUADRO 9. População elegível estimada pelo proponente.

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

As fontes dos custos não foram informadas na seção da AIO, mas pressupõe-se que tenham sido as mesmas utilizadas para a ACE. Os resultados foram apresentados por cenário, além de ter sido feito o cálculo de custo incremental da incorporação do regorafenibe, pela subtração dos impactos obtidos nos dois cenários. Adicionalmente, o proponente ainda apresenta uma análise de sensibilidade

variando 10% os parâmetros de progressão entre linhas de tratamento, crescimento na proporção de beneficiários e de pacientes com metástase, custos do tratamento com regorafenibe (medicamento + MCS) e custos dos MCS isolados.

Considerando o cenário atual, em que apenas os MCS estão disponíveis, o impacto orçamentário em 5 anos foi de R\$ 230.604.161,00 (**Quadro 10**). Já no cenário que considera a incorporação do regorafenibe, o impacto orçamentário foi de R\$ 555.241.749,00 em cinco anos (**Quadro 11**). O impacto orçamentário incremental neste mesmo período foi de R\$ 324.637.588,00 (**Quadro 12**).

QUADRO 10. Custo total sem incorporação de regorafenibe (apresentado pelo proponente).

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

QUADRO 11. Custo total com incorporação de regorafenibe (apresentado pelo proponente).

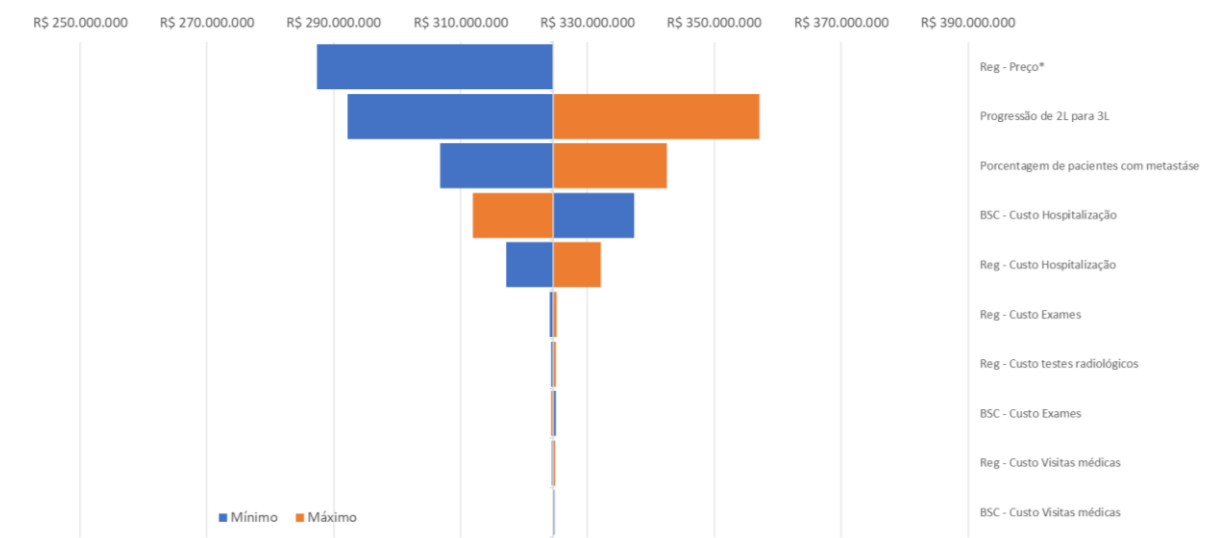
| Estratégia | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 |
|---------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Regorafenibe | R\$52.772.329 | R\$75.777.819 | R\$94.021.550 | R\$112.108.618 | R\$130.058.744 |
| BSC | R\$24.512.883 | R\$22.977.970 | R\$18.864.074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

QUADRO 12. IMPACTO ORÇAMENTÁRIO INCREMENTAL ANUAL (APRESENTADO PELO PROPONENTE).

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

Na análise de sensibilidade, os parâmetros que resultaram em maiores variações de impacto orçamentário foram custo do regorafenibe, progressão da segunda linha de tratamento para a terceira linha, proporção de pacientes com metástase e custos de hospitalização para as duas estratégias de tratamento. Nestas análises, o impacto orçamentário variou de R\$ 287.312.826,83 a R\$ 357.101.347,00 (**Figura 11**).

FIGURA 11. Análise de sensibilidade determinística do impacto orçamentário (apresentada pelo proponente).



O proponente não apresenta discussão sobre os resultados da AIO e não apresenta conflitos de interesses.

5.7.2. Análise crítica da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

O documento possui limitações quanto à apresentação das informações, na medida em que não apresenta uma contextualização da doença e da tecnologia. Entretanto, considerando-se a apresentação da proposta como um todo, não houve prejuízo da compreensão, visto que o mesmo parecerista avaliou os três documentos.

A AIO apresentada considera duas opções terapêuticas e cumpre a exigência de um comparador ao regorafenibe, conforme *checklist* de avaliação. Nesta proposta, considerou-se que, na terceira linha de tratamento de CCR metastático, o único comparador possível ao medicamento seria melhores cuidados de suporte. Assim como exposto anteriormente, outras opções de tratamento, que já constam no rol da ANS poderiam ser utilizadas como comparadores. Entretanto, não foram localizados dados de uso brasileiros e os dados internacionais são incompletos, de modo que consideraram apenas dados sobre as outras opções terapêuticas e não incluíram melhores cuidados de suporte e regorafenibe (ZAFAR et al., 2009; CHIANG et al., 2019). Deste modo, considerando-se as limitações de informação para estimativa de impacto orçamentário, o comparador utilizado foi considerado adequado.

A análise foi realizada considerando-se a perspectiva do sistema de saúde suplementar, incluindo apenas os pacientes que possuem plano de saúde (22,6% em 2018). O horizonte temporal segue as recomendações das diretrizes do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014c), de 5 anos. Os cenários foram apresentados superficialmente, podendo ter sido mais bem explorados para maior clareza.

O proponente apresentou dois cenários de impacto orçamentário, um que representa o cenário atual, em que são oferecidos apenas os melhores cuidados de suporte; e outro em que considera a incorporação do regorafenibe ao rol, com *um market share* variável, de 40% a 80% para o regorafenibe e de 60% a 20% para os melhores cuidados de suporte em 5 anos. A adoção destas quotas de mercado não foi justificada pelo proponente e a fonte não foi fornecida. Com base em estudo que avaliou os padrões de tratamento de pacientes com CRC metastático, cerca de 60% dos pacientes que progrediram para uma terceira linha de tratamento receberam apenas melhores cuidados de suporte, enquanto 40% receberam outro tratamento ativo (CHIANG et al., 2019). Deste modo, as quotas de mercado utilizadas, além de terem fonte incerta, foram consideradas elevadas, podendo resultar em superestimação do impacto orçamentário.

A estimativa da população elegível considerou apenas dados de incidência para cada ano desconsiderando-se mortalidade; a proporção de pacientes que já fazem parte do sistema de saúde suplementar, mas que seriam elegíveis ao tratamento, uma vez disponível; e a proporção de pacientes que continuariam fazendo tratamento além de um ano. Deste modo, a estimativa populacional considerou apenas os casos novos que iniciariam o tratamento a cada ano, o que pode ter resultado em subestimação da população elegível e, consequentemente, em subestimação do impacto orçamentário.

Os dados de custo utilizados não foram claramente explicitados. Pressupõe-se que o método para estimativa de procedimentos e materiais utilizados para os melhores cuidados de suporte tenha sido o mesmo que o utilizado para a análise econômica, que se baseou na opinião de especialistas. Além de ser considerada de baixo nível de evidência, foram considerados apenas dois especialistas na área de oncologia, o que pode representar um serviço de saúde específico e não a realidade brasileira.

Os custos dos procedimentos, materiais e medicamentos foram obtidos a partir de fontes adequadas, a partir de preços correspondentes ao contexto da saúde suplementar. Entretanto, o cálculo dos custos totais por braço de tratamento não ficou claro. Por meio da planilha desenvolvida e dos resultados apresentados, aparentemente o proponente considerou taxas de desconto no cálculo do impacto orçamentário, o que não é recomendado nas Diretrizes Metodológicas de análise de impacto orçamentário do Ministério da Saúde (BRASIL, 2014c). Ademais, aparentemente o cálculo dos custos

totais dos tratamentos apresentou reduções significativas ao longo do tempo, possivelmente considerando os pacientes que apresentariam progressão de doença ou descontinuariam o tratamento por outro motivo. Entretanto, não há apresentação do racional da metodologia e do modo pelo qual isso impactaria na população elegível.

Considerando-se as limitações apontadas na análise realizada pelo proponente, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário, cuja metodologia empregada se encontra a seguir.

Esta análise foi realizada sob a perspectiva da ANS e considerou um horizonte temporal de cinco anos (2021 a 2025). Assim como na análise do proponente, foram consideradas duas estratégias para o tratamento de CRC metastático e refratário às terapias padrão: regorafenibe + MSC e MSC. Embora outras terapias possam ser utilizadas, devido à ausência de dados adequados para estimativa, elas também não foram utilizadas.

Nesta nova proposta de AIO foram considerados três cenários:

- Cenário 1: Representa o cenário atual, em que apenas os melhores cuidados de suporte estariam disponíveis. Assim, 100% da população elegível receberia esta estratégia de tratamento.
- Cenário 2: Considera a incorporação de regorafenibe de modo gradual, em que parte da população elegível utilizaria o tratamento ativo e parte receberia os melhores cuidados de suporte. Nesse caso, foram consideradas as mesmas quotas de mercado utilizadas pelo proponente, de 40% a 80%, com incrementos anuais de 10% no braço do regorafenibe e reduções proporcionais no dos melhores cuidados de suporte. Não foram consideradas taxas de descontinuidade do com regorafenibe.
- Cenário 3: Considera a incorporação de regorafenibe de modo gradual, em que parte da população elegível utilizaria o tratamento ativo e parte receberia os melhores cuidados de suporte. Nesse caso, foram consideradas quotas de mercado de 30% a 50%, com incrementos anuais de 5% no braço do regorafenibe e reduções proporcionais no dos melhores cuidados de suporte. Foram escolhidas estas frações por serem comumente utilizadas nas avaliações de impacto orçamentário de análises do Ministério da Saúde para incorporação de novas tecnologias (BRASIL, 2014c). Não foram consideradas taxas de descontinuidade do tratamento com regorafenibe.

Para o cálculo da população elegível, utilizou-se a prevalência de câncer colorretal de 2018 para estimar o número de pacientes com câncer colorretal existentes e as incidências de 2019 a 2022 para calcular o número de novos casos ao longo dos anos. Para o período de 2023 a 2025, considerou-se a mesma incidência para o triênio de 2020 a 2022, considerando a indisponibilidade deste dado. A partir destes dados e com base em dados da literatura, foram calculadas as proporções de pacientes que são diagnosticadas em estágio IV e em estádios II e III que progridem para estágio IV. Neste último caso, considerou-se que a progressão ocorreria a cada dois anos, segundo premissa do proponente. Dentre os pacientes com estágio IV, calculou-se o número de pacientes que evoluem a óbito devido à doença metastática, além do número de pacientes que evoluiriam para terceira linha de tratamento a partir de dados publicados na literatura. Finalmente, aplicou-se a porcentagem de indivíduos com acesso à saúde suplementar para obtenção da população elegível. Os parâmetros utilizados podem ser vistos no **Quadro 13**, a seguir.

QUADRO 13. Parâmetros utilizados para estimativa da população elegível.

| Parâmetro | Dado | Fonte |
|------------------------------------------------------------------|-------|----------------------------|
| Prevalência de CRC no Brasil 2018 | 33720 | (IARC, 2020) |
| Incidência CRC no Brasil 2018-2019 (por ano) | 36360 | (INCA, 2017)* |
| Incidência CRC no Brasil 2020-2022 (por ano) | 41010 | (INCA, 2019) |
| Pacientes diagnosticados em estágio IV | 0,22 | (FOSP, 2009)* |
| Pacientes diagnosticados em estágio II ou III | 0,56 | (FOSP, 2009)* |
| Pacientes em estágio II ou III que metastatizam | 0,5 | (ZACHARAKIS et al., 2010)* |
| Mortalidade de CRC em estágio IV em 1 ano | 0,78 | (ADENIS et al., 2016)* |
| Mortalidade de CRC em estádios II e III em 1 ano | 0,056 | (SEER, 2020) |
| Pacientes que iniciam em 1L e progridem para 3L | 0,28 | (ABRAMS et al., 2014)* |
| População Brasileira com cobertura de plano de saúde (maio/2020) | 0,241 | (ANS, 2020) |

*Dados obtidos a partir de fontes informadas ou utilizadas pelo proponente nos documentos apresentados.

Com base nestas informações, a população elegível para os anos de 2021 a 2025 variaria de 1763 pacientes no primeiro ano e 3006 pacientes no último ano. Deste modo, esta análise considerou os pacientes que iniciariam o tratamento com regorafenibe e permaneceriam recebendo nos anos subsequentes (**Quadro 14**).

QUADRO 14. Estimativa da população elegível ao tratamento com regorafenibe em terceira linha de tratamento.

| População | 2018 | 2019 | 2020 | 2021 | 2022 | 2023 | 2024 | 2025 |
|-------------------------------------------------------------|-------------|-------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Casos totais CRC | 33720 | 70080 | 111090 | 152100 | 193110 | 234120 | 275130 | 316140 |
| Casos diagnosticados em estágio IV | 7418 | 15418 | 24440 | 33462 | 42484 | 51506 | 60529 | 69551 |
| Casos diagnosticados em estágio II e III | 18883 | 39245 | 62210 | 85176 | 108142 | 131107 | 154073 | 177038 |
| Mortalidade em estádios II e III | prevalência | 1065 | 2213 | 3509 | 4804 | 6099 | 7394 | 8690 |
| Total casos em estágio II e III | 18883 | 38180 | 59997 | 81667 | 103338 | 125008 | 146678 | 168349 |
| Casos que progridem para estágio IV | 0 | 0 | 9442 | 19090 | 29998 | 40834 | 51669 | 62504 |
| Casos em estágio IV (diag. + prog.) | 7418 | 15418 | 33881 | 52552 | 72483 | 92340 | 112197 | 132055 |
| Mortalidade em estágio IV | prevalência | 5786 | 12026 | 26427 | 40990 | 56537 | 72025 | 87514 |
| Total de casos em estágio IV | 7418 | 9631 | 21856 | 26124 | 31492 | 35804 | 40172 | 44541 |
| Casos em estágio IV em 3ª linha | 2077 | 2697 | 6120 | 7315 | 8818 | 10025 | 11248 | 12471 |
| Casos em estágio IV em 3ª linha cobertos por plano de saúde | 501 | 650 | 1475 | 1763 | 2125 | 2416 | 2711 | 3006 |

Em relação aos custos, atualizou-se o custo do regorafenibe para o valor de Preço Fábrica 18% de abril de 2020 fornecido na Tabela CMED (versão atual vigente). Devido à indisponibilidade de dados mais recentes, foram mantidos os mesmos custos de exames, procedimentos e internação utilizados pelo proponente. O cálculo da dosagem de medicamento considerou a dose média de 147 mg recebida pelos pacientes no estudo de Grothey et al., 2013, com intuito de considerar, de modo indireto, os reflexos das possíveis reduções de doses (GROTHEY et al., 2013). Na análise, os pacientes receberiam o medicamento por 21 dias e fariam uma pausa nos 7 dias restantes do ciclo, com duração de 28 dias. A cada ano, foi considerado um total de 13 ciclos para cada estratégia de tratamento. Não foram aplicadas taxas aos custos ao longo do tempo (**Quadro 15**).

QUADRO 15. Custos considerados na análise de impacto orçamentário.

| Categorias | PF 18% | custo/mg | Custo 147 mg | ciclos/ano | custo/ciclo | custo/ano | Fonte |
|-----------------------------------|--------------|----------|--------------|------------|---------------|----------------|--------------|
| Regorafenibe | | | | | | | |
| 40 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 28 | R\$ 4.911,31 | R\$ 4,38 | R\$ 643,86 | 13 | R\$ 13.521,06 | R\$ 175.773,78 | CMED 05/2020 |
| Hospitalização | NA | NA | NA | 13 | R\$ 2.585,83 | R\$ 33.615,79 | Proponente |
| Visita médica | NA | NA | NA | 13 | R\$ 91,65 | R\$ 1.191,45 | Proponente |
| Exames laboratoriais | NA | NA | NA | 13 | R\$ 187,94 | R\$ 2.443,22 | Proponente |
| Exames de imagem | NA | NA | NA | 13 | R\$ 133,77 | R\$ 1.739,01 | Proponente |
| Custos totais regorafenibe | | | | | R\$ 16.520,25 | R\$ 214.763,25 | Cálculo |
| BSC | | | | | | | |

| Categorias | PF 18% | custo/mg | Custo 147 mg | ciclos/ano | custo/ciclo | custo/ano | Fonte |
|----------------------|--------|----------|--------------|------------|--------------|---------------|------------|
| Hospitalização | NA | NA | NA | 13 | R\$ 7.042,78 | R\$ 91.556,14 | Proponente |
| Visita médica | NA | NA | NA | 13 | R\$ 91,65 | R\$ 1.191,45 | Proponente |
| Exames laboratoriais | NA | NA | NA | 13 | R\$ 187,94 | R\$ 2.443,22 | Proponente |
| Exames de imagem | NA | NA | NA | 13 | R\$ 133,77 | R\$ 1.739,01 | Proponente |
| Custos totais BSC | | | | | R\$ 7.456,14 | R\$ 96.929,82 | Cálculo |

A partir das estimativas populacionais e de custos, obteve-se o impacto orçamentário em cinco anos dos três cenários e os custos incrementais de cada cenário em relação ao incremental (**Quadro 16**).

QUADRO 16. Impacto orçamentário em cinco anos da incorporação do regorafenibe.

| Ano | Pop elegível | Cenário 1 | Cenário 2 | Cenário 3 | Incremental C2/C1 | Incremental C3/C1 |
|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|---------------------------|
| 2021 | 1763 | R\$ 170.875.120,64 | R\$ 253.965.346,40 | R\$ 233.192.789,96 | R\$ 83.090.225,76 | R\$ 62.317.669,32 |
| 2022 | 2125 | R\$ 205.985.073,15 | R\$ 331.188.687,99 | R\$ 293.627.603,54 | R\$ 125.203.614,83 | R\$ 87.642.530,38 |
| 2023 | 2416 | R\$ 234.184.815,46 | R\$ 404.997.884,51 | R\$ 348.060.194,83 | R\$ 170.813.069,04 | R\$ 113.875.379,36 |
| 2024 | 2711 | R\$ 262.759.200,39 | R\$ 486.356.773,27 | R\$ 406.500.497,24 | R\$ 223.597.572,88 | R\$ 143.741.296,85 |
| 2025 | 3006 | R\$ 291.333.585,31 | R\$ 574.662.993,18 | R\$ 468.414.465,23 | R\$ 283.329.407,87 | R\$ 177.080.879,92 |
| AIO 5 anos | | R\$ 1.165.137.794,96 | R\$ 2.051.171.685,35 | R\$ 1.749.795.550,80 | R\$ 886.033.890,39 | R\$ 584.657.755,84 |

No primeiro cenário, em que todos os pacientes com câncer colorretal metastático receberiam os melhores cuidados de suporte, o impacto orçamentário em cinco anos seria de aproximadamente 1,16 bilhões de reais. No cenário que considera a introdução do regorafenibe com *market share* de 40% a 80%, o impacto seria de aproximadamente 2,05 bilhões de reais, o que resultaria em um impacto incremental de cerca de R\$ 886 milhões. Já no terceiro cenário, que considera *market share* entre 30% e 50%, o impacto orçamentário em 5 anos seria de aproximadamente 1,75 bilhões de reais, sendo o impacto incremental em relação ao cenário que considera apenas os melhores cuidados de suporte de aproximadamente R\$ 584 milhões.

Nesta proposta de AIO, utilizou-se uma abordagem mais conservadora, em que considera os casos já existentes de CCR metastático em terceira linha que seriam elegíveis ao tratamento com regorafenibe. Ademais, foi proposto um cenário com menor quota de mercado do medicamento, o que está de acordo com alguns dados publicados e com as Diretrizes de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde; além de terem sido utilizados os custos totais dos tratamentos, sem adoção de taxas de desconto. Não foram considerados eventos adversos e descontinuação do tratamento.

As diferenças entre os valores obtidos nesta nova AIO e os apresentados pelo proponente decorreu, principalmente, dos custos utilizados. Como discutido anteriormente, o proponente não explicitou

como os cálculos de custo para a AIO foram estimados, considerando que ocorreram reduções ao longo dos ciclos de tratamento em relação aos custos totais estimados. Deste modo, na presente análise utilizou-se os custos totais, desconsiderando-se possíveis reduções de custo de tratamento devido à progressão de doença, descontinuidade de tratamento, entre outros.

5.8. Avaliação por outras agências de ATS

Como citado pelo proponente, a agência NICE iniciou o processo de avaliação do regorafenibe para o tratamento de câncer colorretal metastático refratário (TA 334), mas não concluiu a avaliação devido à não submissão de evidências pela Bayer S.A., de modo que foi cancelada em 2015 (NICE, 2015).

Em 2013, a agência CADTH avaliou o regorafenibe para tratamento de câncer colorretal metastático refratário à quimioterapia sistêmica com fluoropirimidina, oxaliplatina e irinotecano e ao uso de anti-VEGF e anti-EGFR (sendo o último para pacientes com KRAS selvagem) e não recomendou sua incorporação. A justificativa foi de que o regorafenibe associado aos melhores cuidados de suporte resultou em ganhos modestos de SG e SLP quando comparado ao placebo associado aos melhores cuidados de suporte. Ademais, ambos os grupos apresentaram declínio semelhante em qualidade de vida e os eventos adversos do medicamento foram moderados e significativos, além de não ser considerado custo-efetivo (CADTH, 2013). Em 2014, a solicitação de reavaliação foi submetida pela Bayer, entretanto, a recomendação foi mantida (CADTH, 2015).

Similarmente, a agência australiana PBAC também não recomendou regorafenibe no tratamento de CRC metastático refratário. A agência considerou os ganhos em SG e SLP modestos, e os eventos adversos significativos. A análise econômica apresentada possuía diversas limitações, principalmente no que diz respeito aos custos e comparadores considerados. A RCEI foi considerada demasiadamente alta para pequenos ganhos em sobrevida (PBAC, 2014).

A agência escocesa SMC também não recomenda o regorafenibe para tratamento de CRC metastático refratário ou inelegível às terapias disponíveis. A empresa detentora do registro não submeteu solicitação de avaliação do medicamento para esta indicação (SMC, 2015).

5.9. Implementação

O regorafenibe é um medicamento oral que pode ser administrado pelo próprio paciente, não sendo necessárias quaisquer readequações de infraestrutura de serviços de saúde para sua oferta. É

necessário, entretanto, que a equipe conheça o medicamento para que possa fornecer as informações adequadas ao paciente e orientar quanto ao seu uso, perfil e manejo de eventos adversos. O perfil de segurança do medicamento requer monitoramento frequente de enzimas hepáticas, hemograma e coagulograma e pressão arterial, conforme recomendado na bula do medicamento.

5.8. Considerações finais

O regorafenibe é um medicamento inibidor de múltiplas quinases indicado para o tratamento de pacientes com câncer colorretal metastático que tenham apresentado progressão de doença apesar das diferentes opções de tratamento padrão. Em estudos clínicos, este medicamento resultou em ganho estatisticamente significativo de sobrevida global e sobrevida livre de progressão, embora esse ganho tenha sido modesto (1,4 meses e 0,2 meses para SG e SLP, respectivamente, em pacientes de diferentes continentes; 2,5 meses e 1,5 meses para SG e SLP, respectivamente, em pacientes asiáticos). O tratamento com regorafenibe, entretanto, não evitou declínio de qualidade de vida, que foi semelhante entre os grupos de tratamento ativo e placebo em ambos os estudos. Ademais, maior proporção de pacientes em uso de regorafenibe apresentaram eventos adversos considerados “maneáveis”, embora tenham sido significativos. Os eventos adversos mais frequentemente observados foram reação cutânea mão-pé, hipertensão, alterações na voz, alterações de enzimas hepáticas, fadiga, entre outros. Casos fatais de sangramento e infarto agudo do miocárdio atribuídos ao tratamento com regorafenibe foram reportados.

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do regorafenibe para câncer colorretal metastático refratário à terapia padrão em 3ª linha de tratamento é baseada principalmente em dois ensaios clínicos randomizados, com certeza da evidência muito baixa e grau de recomendação fraco.

Em análise de custo-efetividade evidenciou que a terapia com regorafenibe + melhores cuidados de suporte resultou em efetividade incremental de 0,14 anos de vida ganhos e custo incremental de R\$ 49.724,93. A RCEI resultante foi de R\$ 351.673,81 por ano de vida ganho. Quanto ao impacto orçamentário, a incorporação do regorafenibe poderia resultar em um incremento de cerca de 584 a 886 milhões de reais em um período de cinco anos.

Agências de ATS de Países como Austrália e Canadá avaliaram o regorafenibe para esta indicação e não recomendaram sua incorporação. A RCEI foi considerada elevada para os ganhos modestos de SG e SLP proporcionados pela adição de regorafenibe ao tratamento. Ademais, o medicamento resultou na ocorrência de eventos adversos clinicamente importantes, apesar de maneáveis.

6. REFERÊNCIAS

ABRAHAO, A. B. K. et al. A Comparison of Regorafenib and TAS-102 for Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. **Clinical colorectal cancer**, v. 17, n. 2, p. 113–120, jun. 2018.

ABRAMS, T. A. et al. Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 106, n. 2, p. djt371, fev. 2014.

ADENIS, A. et al. Survival, Safety, and Prognostic Factors for Outcome with Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Therapies: Results from a Multicenter Study (REBECCA) Nested within a Compassionate Use Program. **BMC cancer**, v. 16, p. 412, jul. 2016.

ALJUBRAN, A. et al. Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: A Multi-Institutional Retrospective Study. **Clinical Medicine Insights. Oncology**, v. 13, p. 1179554918825447, 2019.

AMADO, R. G. et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 10, p. 1626–1634, abr. 2008.

ANS. Dados Gerais Beneficiários de planos privados de saúde, por cobertura assistencial (Brasil – 2010-2020). **Agência Nacional de Saúde Suplementar**, 2020. Disponível em: <<https://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>>. Acesso em: 13 jul. 2020.

ANVISA. Stivarga® (regorafenibe). Processo 25351.208761/2014-62 - documento técnico. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2014. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/documentos/tecnicos/25351208761201462/>>. Acesso em: 29 jun. 2020.

ANVISA. Stivarga® (regorafenibe). Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura - CRF-SP nº 16532. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2018.

ANVISA. Lonsurf® (trifluridina e tipiracil). Processo 25351.387411/2018-87 - documento técnico. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 2020.

APARICIO, T. et al. Single-Arm Phase II Trial to Evaluate Efficacy and Tolerance of Regorafenib Monotherapy in Patients over 70 with Previously Treated Metastatic Colorectal Adenocarcinoma FFCD 1404 - REGOLD. **Journal of geriatric oncology**, abr. 2020.

ARTALE, S. et al. **Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal**

cancer. Journal of clinical oncology United States, set. 2008. .

ATTOUB, S. et al. The C-Kit Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 for Colorectal Cancer Therapy. **Cancer research**, v. 62, n. 17, p. 4879–4883, set. 2002.

BEKAIL-SAAB, T. S. et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): a phase II randomized study of lower starting dose regorafenib compared to standard dose regorafenib in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC). **Journal of clinical oncology**, v. 34, 2016. Disponível em: <<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01780837/full>>.

BEKAIL-SAAB, T. S. et al. Regorafenib Dose-Optimisation in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer (ReDOS): A Randomised, Multicentre, Open-Label, Phase 2 Study. **The Lancet. Oncology**, v. 20, n. 8, p. 1070–1082, ago. 2019.

BLUME-JENSEN, P.; HUNTER, T. Oncogenic Kinase Signalling. **Nature**, v. 411, n. 6835, p. 355–365, maio 2001.

BRASIL. PORTARIA Nº 958, DE 26 DE SETEMBRO DE 2014. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. **Diário Oficial da União**, 2014a. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2020.

BRASIL. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Diretriz de Avaliação Econômica**. 2a. edição ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014b.

BRASIL. **DIRETRIZES METODOLÓGICAS: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil**. 1a ed. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014c.

CADTH. Stivarga for Metastatic Colorectal Cancer - Details. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, 2013.

CADTH. Stivarga Resubmission for mCRC - Details. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**, 2015. Disponível em: <<https://www.cadth.ca/stivarga-resubmission-mcrc-details>>. Acesso em: 10 jul. 2020.

CHAMBERS, A. F.; GROOM, A. C.; MACDONALD, I. C. Dissemination and Growth of Cancer Cells in Metastatic Sites. **Nature reviews. Cancer**, v. 2, n. 8, p. 563–572, ago. 2002.

CHIANG, C. L. et al. Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. **Asia-Pacific journal of clinical oncology**, v. 15 Suppl 2, p. 5–13, mar. 2019.

CHU, Q. D. et al. Positive Surgical Margins Contribute to the Survival Paradox between Patients with

Stage IIB/C (T4N0) and Stage IIIA (T1-2N1, T1N2a) Colon Cancer. **Surgery**, v. 160, n. 5, p. 1333–1343, nov. 2016.

COUTINHO, A. et al. **Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica - Cólon: Doença avançada**. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/images/diretrizes/lote-7/B/Diretrizes_SBOC_2020_-_C6lon_avanado.pdf>. Acesso em: 29 jun. 2020.

DANE, F. et al. Safety and Efficacy of Regorafenib in Patients with Treatment-Refractory Metastatic Colorectal Cancer in Turkey: The Single-Arm, Open-Label REGARD Study. **BMJ open**, v. 10, n. 3, p. e027665, mar. 2020.

DUCREUX, M. et al. Safety and Effectiveness of Regorafenib in Patients with Metastatic Colorectal Cancer in Routine Clinical Practice in the Prospective, Observational CORRELATE Study. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 123, p. 146–154, dez. 2019.

FALCONE, A. et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared with Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) as First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico No. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 25, n. 13, p. 1670–1676, maio 2007.

FANG, J. Y.; RICHARDSON, B. C. The MAPK Signalling Pathways and Colorectal Cancer. **The Lancet. Oncology**, v. 6, n. 5, p. 322–327, maio 2005.

FOSP. Sobrevida de pacientes com câncer no Estado de São Paulo: seis anos de seguimento pelo registro hospitalar de câncer. **Fundação Oncocentro de São Paulo**, 2009. Disponível em: <<http://www.fosp.saude.sp.gov.br:443/epidemiologia/docs/sobevida.pdf%3E>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

FRANKO, J. et al. Treatment of Colorectal Peritoneal Carcinomatosis with Systemic Chemotherapy: A Pooled Analysis of North Central Cancer Treatment Group Phase III Trials N9741 and N9841. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 30, n. 3, p. 263–267, jan. 2012.

GROTHEY, A. et al. Regorafenib Monotherapy for Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer (CORRECT): An International, Multicentre, Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. **Lancet (London, England)**, v. 381, n. 9863, p. 303–312, jan. 2013.

GUNDERSON, L. L. et al. Revised TN Categorization for Colon Cancer Based on National Survival

Outcomes Data. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 28, n. 2, p. 264–271, jan. 2010.

HOLCH, J. W. et al. The Relevance of Primary Tumour Location in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Meta-Analysis of First-Line Clinical Trials. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 70, p. 87–98, jan. 2017.

HYNGSTROM, J. R. et al. Clinicopathology and Outcomes for Mucinous and Signet Ring Colorectal Adenocarcinoma: Analysis from the National Cancer Data Base. **Annals of surgical oncology**, v. 19, n. 9, p. 2814–2821, set. 2012.

IARC. Cancer Today. **World Health Organization**, 2020. Disponível em: <<https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?projection=globe>>. Acesso em: 12 jul. 2020.

INCA. **Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2017.

INCA. **Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: Fox print, 2019.

KARAPETIS, C. S. et al. K-Ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. **The New England journal of medicine**, v. 359, n. 17, p. 1757–1765, out. 2008.

KHAMBATA-FORD, S. et al. Expression of Epiregulin and Amphiregulin and K-Ras Mutation Status Predict Disease Control in Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated with Cetuximab. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 25, n. 22, p. 3230–3237, ago. 2007.

KIM, M. J. et al. Survival Paradox between Stage IIB/C (T4N0) and Stage IIIA (T1-2N1) Colon Cancer. **Annals of surgical oncology**, v. 22, n. 2, p. 505–512, fev. 2015.

LE, N. H.; FRANKEN, P.; FODDE, R. Tumour-Stroma Interactions in Colorectal Cancer: Converging on Beta-Catenin Activation and Cancer Stemness. **British journal of cancer**, v. 98, n. 12, p. 1886–1893, jun. 2008.

LI, J. et al. Regorafenib plus Best Supportive Care versus Placebo plus Best Supportive Care in Asian Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer (CONCUR): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial. **The Lancet. Oncology**, v. 16, n. 6, p. 619–629, jun. 2015.

LIÈVRE, A. et al. KRAS Mutations as an Independent Prognostic Factor in Patients with Advanced Colorectal Cancer Treated with Cetuximab. **Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology**, v. 26, n. 3, p. 374–379, jan. 2008.

MOHER, D. et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA

Statement. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, jul. 2009.

NCCN. Guidelines Insights: Colon Cancer. **National Comprehensive Cancer Network**, 2018. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf>.

NICE. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal). **National Institute for Health and Care Excellence**, 2015.

O'CONNELL, J. B.; MAGGARD, M. A.; KO, C. Y. Colon Cancer Survival Rates with the New American Joint Committee on Cancer Sixth Edition Staging. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 96, n. 19, p. 1420–1425, out. 2004.

OMS. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. **World Health Organization**, 2012. Disponível em: <<https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/GLOBOCAN-2012-Estimated-Cancer-Incidence-Mortality-And-Prevalence-Worldwide-In-2012-V1.0-2012>>. Acesso em: 10 jul. 2020.

OMS. GLOBOCAN 2018. **World Health Organization Fact Sheets**, 2019.

OVING, I. M.; CLEVERS, H. C. Molecular Causes of Colon Cancer. **European journal of clinical investigation**, v. 32, n. 6, p. 448–457, jun. 2002.

PBAC. Regorafenib, tablet, 40 mg, Stivarga®, Bayer Australia Limited. **Pharmaceutical Benefits Advisory Committee**, 2014.

PENTHEROUDAKIS, G. et al. Biomarkers of Benefit from Cetuximab-Based Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: Interaction of EGFR Ligand Expression with RAS/RAF, PIK3CA Genotypes. **BMC cancer**, v. 13, p. 49, fev. 2013.

PHAY, J. E.; SHAH, M. H. Targeting RET Receptor Tyrosine Kinase Activation in Cancer. **Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research**, v. 16, n. 24, p. 5936–5941, dez. 2010.

RØED SKÅRDERUD, M. et al. Efficacy and Safety of Regorafenib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. **Cancer treatment reviews**, v. 62, p. 61–73, jan. 2018.

SEER. Cancer Stat Facts: Colorectal Cancer. **National Cancer Institute: The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)**, 2020. Disponível em: <<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>>. Acesso em: 13 jul. 2020.

SMC. Regorafenib (Stivarga). **Scottish Medicine Consortium**, 2015.

SOOD, A. et al. PTEN Gene Expression and Mutations in the PIK3CA Gene as Predictors of Clinical Benefit to Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Antibody Therapy in Patients with KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer. **Clinical colorectal cancer**, v. 11, n. 2, p. 143–150, jun. 2012.

UCSF. **Colon Cancer, Center for Colorectal Surgery, Department of Surgery, 2011.**

VAKIANI, E.; SOLIT, D. B. KRAS and BRAF: Drug Targets and Predictive Biomarkers. **The Journal of pathology**, v. 223, n. 2, p. 219–229, jan. 2011.

VAN CUTSEM, E. et al. Towards a Pan-European Consensus on the Treatment of Patients with Colorectal Liver Metastases. **European journal of cancer (Oxford, England : 1990)**, v. 42, n. 14, p. 2212–2221, set. 2006.

VAN CUTSEM, E. et al. Metastatic Colorectal Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, v. 25 Suppl 3, p. iii1-9, set. 2014.

VAN CUTSEM, E. et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. **The oncologist**, v. 24, n. 2, p. 185–192, fev. 2019.

YANG, Z.-Y. et al. Promising Biomarkers for Predicting the Outcomes of Patients with KRAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer Treated with Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Monoclonal Antibodies: A Systematic Review with Meta-Analysis. **International journal of cancer**, v. 133, n. 8, p. 1914–1925, out. 2013.

ZACHARAKIS, M. et al. Predictors of Survival in Stage IV Metastatic Colorectal Cancer. **Anticancer research**, v. 30, n. 2, p. 653–660, fev. 2010.

ZAFAR, S. Y. et al. Longitudinal Patterns of Chemotherapy Use in Metastatic Colorectal Cancer. **Journal of oncology practice**, v. 5, n. 5, p. 228–233, set. 2009. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20856733>>.

ANEXO 1 – Análise de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.

| COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019 | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---------|----|---------|
| <i>Estudo em análise: STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha</i> | | | | | | | |
| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
| Título e resumo | | | | | | | |
| Título | 1 | Identifica o relato como revisão sistemática, meta-análise ou ambos. | | x | | | |
| Resumo estruturado | 2 | Elabora resumo estruturado, incluindo: antecedentes, objetivos, fonte de dados, critérios de elegibilidade, participantes, intervenção, síntese dos métodos, resultados, limitações, conclusões, implicações dos resultados e número de registro da revisão sistemática. | | x | | | |
| Introdução | | | | | | | |
| Fundamentação | 3 | Descreve o racional da revisão no contexto atual das evidências. | x | | | | 9 a 18 |
| Objetivos | 4 | Estrutura a questão no formato PICO. | x | | | | 20 |
| Métodos | | | | | | | |
| Protocolo e registro | 5 | Indica se existe um protocolo da revisão, se pode ser acessado via Web e, se disponível, fornece informações sobre o registro de número do protocolo. | | x | | | |
| Crítérios de elegibilidade | 6 | Especifica as características dos estudos utilizados para definir os critérios, fornecendo o racional. | | | x | | 22 |
| Fonte de informação | 7 | Descreve todas as fontes de informações pesquisadas, com período da busca, contato com autores. | | | x | | 21 |
| Busca | 8 | Apresenta pelo menos uma estratégia de busca na íntegra e garante sua reprodutibilidade. | | | x | | 22 e 23 |
| Seleção dos estudos | 9 | Descreve o processo da seleção dos estudos: triagem, elegibilidade, estudos incluídos e excluídos. | x | | | | 23 |
| Processo de coleta e dados | 10 | Descreve o método de extração (dois revisores independentes, ficha clínica, resolução de divergências). | | | x | | 23 |
| Dados coletados | 11 | Lista e define todas as variáveis para cada dado pesquisado (ex.: PICO, fonte de recursos) e quaisquer pressuposições e simplificações feitas. | | | x | | 23 |

| | | | | | | | |
|---------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|--|---------|
| Risco de viés nos estudos individuais | 12 | Descreve os métodos usados para avaliar o risco de viés dos estudos individuais, insere o conceito de “viés em nível de desfecho” e define como esta informação será usada nas análises. | | x | | | |
| Medidas de efeito | 13 | Define as medidas utilizadas (ex.: risco relativo, razão de chance, diferenças em médias.). | | x | | | |
| Síntese dos resultados | 14 | Descreve métodos de manipulação dos dados e combinação dos resultados dos estudos, se realizado, incluindo medidas de consistência para cada meta-análise. | | x | | | |
| Risco de viés entre os estudos | 15 | Especifica qualquer acesso ao risco de vieses que possa afetar a revisão (ex.: viés de publicação, de relato de desfecho). | | x | | | |
| Análises adicionais | 16 | Descreve análises de sensibilidade, de subgrupos, meta-regressão, indicando quais foram pré-especificadas em protocolo. | | x | | | |
| Resultados | | | | | | | |
| Seleção dos estudos | 17 | Indica os números de estudos triados, submetidos à avaliação da elegibilidade e incluídos na revisão, bem como as razões das exclusões, em cada estágio, idealmente com o diagrama de fluxo. | | | x | | 23 a 25 |
| Características dos estudos | 18 | Apresenta, para cada estudo, o tamanho de amostra, PICO, período de seguimento, sempre com citações. | | | x | | 26 a 45 |
| Risco de viés entre os estudos | 19 | Apresenta dados sobre o risco de viés de cada estudo e, se disponível, qualquer acesso em nível de desfecho. | | x | | | |
| Resultados dos estudos individuais | 20 | Apresenta para todos os desfechos considerados (benefícios e danos) as estimativas de efeito, intervalo de confiança, idealmente com gráfico de floresta (<i>Forest plot</i>). | x | | | | 26 a 45 |
| Síntese dos resultados | 21 | Apresenta resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência. | | x | | | |
| Risco de viés nos estudos | 22 | Apresenta resultados de qualquer risco de viés. | | x | | | |
| Análises adicionais | 23 | Fornece resultados de análises adicionais, se realizadas (ex: sensibilidade, subgrupos, meta-regressão). | | x | | | |
| Discussão | | | | | | | |
| Sumário da evidência | 24 | Sumariza os principais achados, incluindo a força da evidência para cada desfecho principal; considera sua relevância para grupos-chaves (ex.: profissionais de saúde, usuários, gestores e outros). | | x | | | |
| Limitações | 25 | Discute as limitações nos estudos, em nível de desfechos (risco de viés) e em nível de revisão (viés de seleção, publicação). | | x | | | |

| | | | | | | | |
|-----------------------|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|--|---------|
| Conclusões | 26 | Fornecer uma interpretação geral dos resultados no contexto das demais evidências e implicações para pesquisas futuras. | | | x | | 50 e 51 |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 27 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | |
| Referências | 28 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | x | | | | 52 a 56 |

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

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

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Não | O proponente não identificou o relatório como revisão sistemática; Na caracterização do material, na contracapa, consta que se trata de uma análise de impacto orçamentário. |
| 2 | Não | O proponente não apresentou resumo do material. |
| 5 | Não | Não há qualquer menção a protocolo de revisão sistemática ou registro. |
| 6 | Parcial | O proponente apresentou critérios de inclusão e exclusão dos estudos, mas não apresentou as justificativas. |
| 7 | Parcial | O proponente apresentou as bases de dados pesquisadas, mas não forneceu o período de busca |
| 8 | Parcial | O proponente apresentou as estratégias de busca para as três bases de dados mas não apresentou informações sobre os métodos de busca nas bases de trabalhos apresentados em eventos científicos. Ademais, como dito anteriormente, não foi apresentado o período de busca, de modo que a reprodutibilidade do processo não pode ser totalmente avaliado. |
| 10 | Parcial | Não foi informado se o processo de extração de dados ocorreu por dupla independente e como as divergências foram resolvidas, caso presentes. |
| 11 | Não | Os autores referem ter extraído os dados e apresentado as características-chave (autor, ano de publicação, tipo de estudo, comparador, resultados de desfecho primário e resultados de desfechos secundários) por meio de tabelas. Entretanto, este material não foi apresentado. |
| 12 | Não | O proponente não definiu na seção de métodos como ou se seria feita avaliação do risco de viés dos estudos incluídos, nem como este quesito seria levado em consideração nas análises. |
| 13 | Não | Os proponentes não mencionaram as medidas de efeito a serem consideradas. |

| | | |
|----|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | Parcial | Os proponentes não mencionam qualquer planejamento de meta-análise. |
| 15 | Não | Os proponentes não mencionam qualquer planejamento de meta-análise. |
| 16 | Não | Os proponentes não mencionam qualquer planejamento de meta-análise. |
| 17 | Parcial | O proponente não apresenta descrição narrativa dos resultados da seleção, apenas sob a forma de fluxograma. |
| 18 | Parcial | Os resultados foram apresentados narrativamente, com informações sobre os objetivos, metodologia e resultados. No entanto, não foi fornecida informação quanto ao tempo de seguimento dos estudos. |
| 19 | Não | Não apresenta resultado da avaliação do risco de viés dos estudos incluídos embora o proponente tenha referido avaliação por meio da ferramenta de risco de viés da Cochrane. |
| 20 | Sim | O proponente apresentou os resultados de desfechos de interesse de modo narrativo. Nenhuma meta-análise foi realizada. |
| 21 | Não | Nenhuma meta-análise foi realizada. |
| 22 | Não | Nenhuma meta-análise foi realizada. |
| 23 | Não | Nenhuma meta-análise foi realizada. |
| 24 | Não | O proponente não apresentou avaliação da qualidade da evidência ou indicação da força de recomendação. |
| 25 | Não | As limitações dos estudos, tanto em termos individuais quanto em conjunto não foram discutidas |
| 26 | Parcial | Com base nos resultados dos estudos incluídos, os autores fazem conclusão acerca do tratamento proposto, mas não apresenta discussão sobre as limitações da própria revisão sistemática e como elas podem ter influenciado os resultados obtidos. |
| 27 | Não | Não há declaração sobre os conflitos de interesses dos autores da revisão sistemática. |




ANEXO 2 – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

| Estudo: autores, desenho do estudo, origem | População e duração do estudo | Intervenção e comparador | Resultados | Risco de viés |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <p>Grothey et al., 2013 ECR paralelo fase III, triplo-cego, multicêntrico. América do Norte, Europa, Ásia e Austrália (NCT01103323)</p> | <p>Pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário a tratamento padrão, com ECOG 0 ou 1 (n = 760)</p> <p>Duração de tratamento [média(DP)]: Regorafenibe: 2,8 meses (2,3); Placebo: 1,8 meses (1,2).</p> | <p>Regorafenibe (REG): 160 mg/ dia por 3 semanas em um ciclo de 4 semanas + melhores cuidados de suporte (n=505)</p> <p>Melhores cuidados de suporte + Placebo (PLA) (n=255)</p> | <p>Sobrevida global (HR; IC 95%) HR = 0,77 (0,64 a 0,94; unicaudal, p=0,0052)</p> <p>Sobrevida global mediana (IIQ) REG = 6,4 meses (3,6 –11,8) PLA = 5,0 meses (2,8 – 10,4)</p> <p>Sobrevida livre de progressão (HR; IC 95%) HR= 0,49 (0,42 a 0,58; unicaudal, p<0,0001)</p> <p>Sobrevida livre de progressão mediana (IIQ) REG = 1,9 meses (1,6 – 3,9) PLA = 1,7 meses (1,4 – 1,9)</p> <p>Qualidade de vida relacionada à saúde – EORTC-QLQ-C30 [média (DP)] REG = baseline: 62,6 (21,7); final: 48,9 (21,6) PLA = baseline: 64,7 (22,4); final: 51,9 (23,9)</p> <p>Utilidade – EQ-5D [média(DP)] REG = baseline: 0,73 (0,25); final: 0,59 (0,31) PLA = baseline: 0,74 (0,27); final: 0,59 (0,34)</p> <p>Eventos adversos [n (%)] Qualquer EA: REG = 465/500 (93%); PLA: 154/ 253 (61%) Fadiga: REG = 237/ 500 (47%); PLA = 71/ 253 (28%) Reação cutânea mão-pé: REG = 233/500 (47%); PLA: 19/253 (8%) Diarreia: REG = 169/500 (34%); PLA: 21/253 (8%) Anorexia: REG = 152/500 (30%); PLA: 39/253 (15%) Alterações da voz: REG = 147/500 (29%); PLA: 14/253 (6%) Hipertensão: REG = 139/500 (28%); PLA: 15/253 (6%) Mucosite oral: REG = 136/500 (27%); PLA: 9/253 (4%) Rash ou descamação: REG = 130/500 (26%); PLA: 10/253 (4%) Náusea: REG = 72/500 (14%); PLA: 28/253 (11%)</p> | Alto |

| Estudo: autores, desenho do estudo, origem | População e duração do estudo | Intervenção e comparador | Resultados | Risco de viés |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| | | | Perda de peso: REG = 69/500 (14%); PLA: 6/253 (2%) Febre: REG = 52/500 (10%); PLA: 7/253 (3%) | |
| Limitações: Avaliação de desfecho por investigador sem cegamento; instrumentos de qualidade de vida e utilidade não apresentavam itens que contemplassem alguns eventos adversos decorrentes da terapia com regorafenibe; testes estatísticos unilaterais; algumas características basais diferiram entre os grupos, como é o caso da presença de mutações KRAS. | | | | |
| Li et al., 2015 ECR paralelo, fase III, duplo-cego, multicêntrico Ásia (China, Hong Kong, Coreia do Sul, Taiwan e Vietnã (NCT01584830) | Pacientes adultos com câncer colorretal metastático refratário a tratamento padrão, com ECOG 0 ou 1 (n = 204) Duração de tratamento [mediana (IQR)]: Regorafenibe: 2,4 meses (1,6 – 5,3); Placebo: 1,6 meses (1,1 – 1,6). | Regorafenibe (REG): 160 mg/ dia por 3 semanas em um ciclo de 4 semanas + melhores cuidados de suporte (n=136) Melhores cuidados de suporte + Placebo (PLA) (n=68) | Sobrevida global (HR; IC 95%) HR = 0,55 (0,40 a 0,77; uniaudal, p=0,00016) Sobrevida global mediana (IIQ) REG = 8,8 meses (7,3 – 9,8) PLA = 6,3 meses (4,8 – 7,6) Sobrevida livre de progressão (HR; IC 95%) HR= 0,31 (0,22 a 0,44; uniaudal, p<0,0001) Sobrevida livre de progressão mediana (IIQ) REG = 3,2 meses (2,0 – 3,7) PLA = 1,7 meses (1,6 – 1,8) Qualidade de vida relacionada à saúde – EORTC-QLQ-C30 [média (DP)] REG = baseline: 66,7 (18,4); final: 51,1 (22,3) PLA = baseline: 58,0 (23,0); final: 52,2 (25,9) Utilidade – EQ-5D [média(DP)] REG = baseline: 0,84 (0,19); final: 0,57 (0,40) PLA = baseline: 0,75 (0,23); final: 0,57 (0,39) Eventos adversos [n (%)] Qualquer EA: REG = 136/136 (100%); PLA: 60/68 (88%) Reação cutânea mão-pé: REG = 100/136 (73,4%); PLA = 3/68 (4%) Hiperbilirrubinemia: REG = 50/136 (36,8%); PLA: 5/68 (7,3%) Aumento de TGP: REG = 32/136 (23,5%); PLA: 5/68 (7,3%) Aumento de TGO: REG = 32/136 (23,4%); PLA: 6/68 (8,8%) Hipertensão: REG = 31/136 (22,8%); PLA: 3/68 (4,4%) Alterações da voz: REG = 28/136 (20,6%); PLA: 0/68 (0%) Diarreia: REG = 24/136 (17,6%); PLA: 2/68 (2,9%) | Alto |

| Estudo: autores, desenho do estudo, origem | População e duração do estudo | Intervenção e comparador | Resultados | Risco de viés |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------------------------------------|---------------|
| | | | Fadiga: REG = 23/136 (16,9%); PLA: 5/68 (7,3%) | |
| Limitações: Algumas características basais parecem ter diferido entre os grupos, como sexo e sítio primário do tumor. Testes estatísticos unicaudais. Não há clareza se os investigadores permaneciam cegados durante a avaliação dos desfechos. O estudo menciona comitê independente para garantia de integridade dos dados, mas não explica se houve comparação entre as análises e os resultados. | | | | |

ANEXO 3 – Avaliação da qualidade da evidência por desfecho apresentada pelo parecerista.

| Avaliação da certeza | | | | | | | Nº de pacientes | | Efeito | | Certeza | Importância |
|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------|--------------------|--------------------|------------|----------------------|--------------------|-----------------|-----------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| Nº dos estudos | Delineamento do estudo | Risco de viés | Inconsistência | Evidência indireta | Imprecisão | Outras considerações | regorafenibe + BSC | BSC | Relativo (IC 95%) | Absoluto (IC 95%) | | |
| Sobrevida global | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | grave ^b | não grave | não grave | nenhum | -/641 | -/323 | HR 0.67 (0.48 para 0.93) | -- por 1.000 (de -- para --) |  MUITO BAIXA | CRÍTICO |
| Sobrevida livre de progressão | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | grave ^b | grave ^c | não grave | nenhum | -/641 | 323/0 | HR 0.45 (0.39 para 0.52) | -- por 1.000 (de -- para --) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |
| Eventos adversos | | | | | | | | | | | | |
| 2 | ensaios clínicos randomizados | muito grave ^a | grave ^b | não grave | não grave | nenhum | 601/636 (94.5%) | 214/321 (66.7%) | RR 1.32 (0.93 para 1.86) | 213 mais por 1.000 (de 47 menos para 573 mais) |  MUITO BAIXA | IMPORTANTE |

HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio; Intervalo de Confiança

Explicações

- a. Alto risco de viés pela ferramenta RoB-2 da Cochrane
b. Heterogeneidade substancial ($I^2 > 50\%$)
c. Desfecho substituto para SG

ANEXO 4 – 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 | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---------|----|-------------|
| <i>Estudo em análise: STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha</i> | | | | | | | |
| 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 | | | |
| Identificação | 2 | Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização. | x | | | | 1 |
| Resumo | 3 | Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões. | | x | | | |
| Antecedentes e objetivos | 4 | Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão. | x | | | | 9 e 10 |
| Métodos analíticos | | | | | | | |
| População-alvo e subgrupos | 5 | Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos. | x | | | | 11 |
| 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 | | | | 11; 24 e 25 |
| Comparadores | 8 | Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha. | x | | | | 11 e 12 |
| Horizonte temporal | 9 | Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados. | x | | | | 12 |
| Taxa de desconto | 10 | Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos. | x | | | | 12 |
| 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 | | | | 13 a 19 |
| 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 | | | | 14 |

| | | | | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---------------------|
| Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável) | 13 | Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade. | | x | | | |
| 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 | | | | 22 a 25 |
| Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável) | 15 | No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra. | | | | x | |
| Método de modelagem | 16 | Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise. | x | | x | | 13 Planilha |
| Métodos analíticos de apoio | 17 | Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas. | | | x | | 12; 26 a 29 |
| Resultados | | | | | | | |
| Parâmetros do estudo | 18 | Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos. | | | x | | 29 a 33 |
| 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 | | | | 29 e 30 |
| Caracterização da incerteza | 20 | Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental. | | | x | | 31 a 33 |
| Discussão | | | | | | | |
| Achados, limitações, generalização e conhecimento atual | 21 | Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente. | | | x | | 28 e 29; 33 e 34 |
| Outros | | | | | | | |
| Conflito de interesse | 22 | Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo. | | x | | | |
| Referências | 23 | Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo. | | | x | | 35 a 37 |

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 |
| 1 | Não | O proponente não identifica no título o material como uma análise de custo-efetividade. Na contracapa (pág. 2), o documento é caracterizado como uma análise de impacto orçamentário. |
| 3 | Não | O proponente não apresenta resumo. |
| 6 | Não | Apenas informa a perspectiva do estudo. |
| 13 | Não | O estudo utilizado reportou dados de qualidade de vida. Entretanto, o proponente opta por não utilizá-lo, considerando que "Os resultados de utilidade do estudo CORRECT mostraram-se similares entre os grupos regorafenibe + BSC e placebo + BSC, uma vez que o questionário utilizado no estudo pode não ter sido capaz de distinguir entre efeitos do tratamento com regorafenibe ou os sintomas do próprio CCR" |
| 17 | Parcial | Apenas informa que não foram realizadas correções de meio de ciclo e parâmetros para análise de sensibilidade. Estratégias para lidar com dados faltantes e heterogeneidade não foram informadas. |
| 18 | Parcial | O proponente não informa as fontes de alguns parâmetros utilizados nas análises de sensibilidade (ex.: variação de 10% nas análises de sensibilidade). O proponente refere utilizar apenas o estudo CORRECT para fornecer os dados de eficácia dos estudos, mas em diversos momentos cita outros estudos, cujas referências parecem não corresponder às apresentadas. |
| 20 | Parcial | Os resultados da análise de sensibilidade determinística são apresentados tanto de forma gráfica quanto textual. Entretanto, para o cenário 1, em que foi variado o horizonte temporal, parece haver interpretação errônea dos resultados. Já o resultado da análise de sensibilidade probabilística não foi adequadamente apresentado, tendo sido fornecida apenas a figura que representa o plano de custo-efetividade incremental. |
| 21 | Parcial | Apresenta as limitações da análise previamente à apresentação dos resultados. Apresenta uma síntese dos resultados com base no contexto do câncer colorretal metastático refratário, mas os proponentes não discutem os achados da sua análise de custo-efetividade com os de outras ACE existentes. |
| 22 | Não | Não há declaração de conflitos de interesses |
| 23 | Parcial | Diversos estudos são citados para embasar a metodologia, os parâmetros utilizados e para a conclusão/discussão que não são citados nas referências |

ANEXO 5 – 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 | | | | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|---------|----|--------|
| <i>Estudo em análise: STIVARGA® (regorafenibe) para o tratamento do carcinoma colorretal (CCR) metastático em terceira linha</i> | | | | | | | |
| Seção/Item | Item nº | Conteúdo para Verificação | Sim | Não | Parcial | NA | Pág.nº |
| Definições fundamentais da análise | | | | | | | |
| Descrição do problema | 1 | Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada. | | x | | | |
| Identificação da tecnologia | 2 | Identifica a tecnologia em saúde proposta. | | | x | | 10 |
| Identificação de comparador | 3 | Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores. | x | | | | 34 |
| Perspectiva da análise | 4 | Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar. | x | | | | 32 |
| Horizonte temporal | 5 | Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise. | x | | | | 32 |
| Cenários a serem avaliados | | | | | | | |
| Quotas de mercado | 6 | Descreve a estimativa de quotas de mercado. | | | x | | 34 |
| Cenário de referência | 7 | Descreve o cenário de referência. | x | | | | 34 |
| Cenário alternativo 1 | 8 | Descreve o cenário alternativo 1. | | | x | | 34 |
| Cenário alternativo 2 | 9 | Descreve o cenário alternativo 2 (se houver). | | | | x | |
| Cenário alternativo 3 | 10 | Descreve o cenário alternativo 3 (se houver). | | | | x | |
| População-alvo | | | | | | | |
| Método | 11 | Descreve o método usado na estimativa da população de interesse. | x | | | | 34-37 |
| 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 | | 23 e 24; 38 Planilha AIO |
| Componentes e fontes (comparadores) | 15 | Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas. | | | x | | 23 e 38 |
| 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 | |
| Impacto orçamentário estimado e discussão | | | | | | | |
| Método | 19 | Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha. | | | x | | 33 a 38 |
| Impacto por cenário | 20 | Apresenta o impacto orçamentário por cenário. | x | | | | 37 e 38 |
| Impacto incremental | 21 | Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado. | x | | | | 37 e 38 |
| 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 | | | | 41 a 44 |
| Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado). | | | | | | | |

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

| Item nº | Não / Parcial | Justificativa |
|---------|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 | Não | O proponente não apresenta descrição da condição para a qual a intervenção se destina. |
| 2 | Parcial | Apenas indica a tecnologia de interesse, mas não fornece nenhuma descrição. |

| | | |
|----|---------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 | Parcial | O proponente explicita as quotas de mercado, sendo aparentemente arbitrárias, considerando que as fontes não foram fornecidas. |
| 8 | Parcial | Há descrição superficial do cenário que poderia ter sido melhor explicado para fins de clareza. |
| 14 | Parcial | As descrições de custo fornecidas no documento são aquelas pertinentes à ACE. Não há clareza se os custos calculados do regorafenibe foram feitos do mesmo modo, considerando-se a mesma dosagem, de 147 mg. Aparentemente, foram utilizadas taxas de desconto também para a AIO, prática não recomendada. |
| 15 | Parcial | Existem poucas informações sobre a determinação dos componentes dos melhores cuidados de suporte. Supõe-se que tenha sido feita por meio de opinião de especialistas. Aparentemente, foram utilizadas taxas de desconto também para a AIO, prática não recomendada. |
| 19 | Parcial | A metodologia da AIO foi superficialmente descrita, com diversas incertezas em decorrência disso. Há incertezas quanto às quotas de mercado empregadas nas análises, à população elegível ao tratamento, que apenas considera a entrada de pacientes e não a saída, as estimativas de custos utilizadas, com emprego de taxas. |
| 22 | Não | Não apresenta discussão da AIO. A única discussão apresentada foi feita na seção de conclusões que é feita conjuntamente com a ACE, ao final de todo o documento. Entretanto, os resultados da AIO não foram sequer discutidos. |
| 23 | Não | Não apresenta declaração de conflitos de interesses. |

