



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

RAFAEL LUIS MOURA LIMA DO CARMO

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO SORAFENIBE PARA O TRATAMENTO
DO CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANÇADO DA PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO (SUS)**

CAMPINAS

2019

RAFAEL LUIS MOURA LIMA DO CARMO

**ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE DO SORAFENIBE PARA O TRATAMENTO
DO CARCINOMA HEPATOCELULAR AVANÇADO DA PERSPECTIVA DO
SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE BRASILEIRO (SUS)**

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos
exigidos para a obtenção do título de Mestre em Ciências, na área de
concentração Oncologia.

ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR ANDRÉ DEEKE SASSE

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA TESE DEFENDIDA PELO
ALUNO RAFAEL LUIS MOURA LIMA DO CARMO E ORIENTADA PELO PROF. DR.
ANDRÉ DEEKE SASSE

CAMPINAS

2019

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

Carmo, Rafael Luis Moura Lima do, 1988-

C213a Análise de custo-efetividade do sorafenibe para o tratamento do carcinoma hepatocelular avançado da perspectiva do Sistema Único de Saúde brasileiro (SUS) / Rafael Luis Moura Lima do Carmo. – Campinas, SP : [s.n.], 2019.

Orientador: André Deeke Sasse.

Dissertação (mestrado profissional) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Avaliação de custo-efetividade. 2. Sorafenibe. 3. Terapia de alvo molecular. 4. Carcinoma hepatocelular. 5. Sistema Único de Saúde (Brasil). I. Sasse, André Deeke. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the public health setting in Brazil : a cost-effectiveness analysis

Palavras-chave em inglês:

Cost-effectiveness evaluation

Sorafenib

Molecular targeted therapy

Carcinoma, Hepatocellular

Public Health System (Brazil)

Área de concentração: Oncologia

Titulação: Mestre em Ciências

Banca examinadora:

André Deeke Sasse [Orientador]

Ilka de Fatima Santana Ferreira Boin

José Augusto Rinck Júnior

Data de defesa: 30-10-2019

Programa de Pós-Graduação: Assistência ao Paciente Oncológico

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-0396-2091>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/7049251622942676>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

RAFAEL LUIS MOURA LIMA DO CARMO

ORIENTADOR: ANDRÉ DEEKE SASSE

MEMBROS:

1. PROF. DR. ANDRÉ DEEKE SASSE

2. PROFA. DRA. ILKA DE FATIMA SANTANA FERREIRA BOIN

3. PROF. DR. JOSÉ AUGUSTO RINCK JÚNIOR

Programa de Pós-Graduação em Assistência ao Paciente Oncológico da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 30/10/2019

Dedicatória

Aos pacientes do SUS, sempre pacientes na espera de melhores condições de saúde no nosso país.

Agradecimentos

À minha esposa, Ana Raquel, por ser companheira e o meu suporte diário.

Ao meu pai, Luis Sergio, por ser minha inspiração, meu grande incentivador nos estudos e carreira;

À minha mãe, Maria de Lourdes, pelo apoio e amor irrestritos;

À minha irmã, por demonstrar que é sempre possível e por trazer alegria por onde passa;

Ao meu amigo, mentor e orientador, Prof. Dr. André Sasse, por me mostrar caminhos, dar conselhos e ser um real exemplo;

Aos meus Professores, que permitiram que eu chegasse até aqui.

Epígrafe

“Yes, and how many deaths will it take 'til he knows

That too many people have died?”

The answer, my friend, is blowin' in the wind

The answer is blowin' in the wind”

(Blowin' in the wind, Bod Dylan)

Resumo

Introdução: Mundialmente, o carcinoma hepatocelular (CHC) apresenta altos níveis de incidência e mortalidade. No Brasil, o número de novos casos vem aumentando e a letalidade supera os 95%, sendo notável sua associação com as hepatites virais B e C, o álcool e a esteato-hepatite não-alcóolica. Até 2008, nenhum tratamento havia mostrado benefício em sobrevida global (SG) em pacientes com CHC avançado. Desde então, o sorafenibe é a terapia de escolha na primeira linha para esses indivíduos. O benefício em sobrevida da droga é acompanhado do seu alto custo. Recentemente, discussões sobre os custos dos novos tratamentos oncológicos e a sustentabilidade dos sistemas de saúde têm sido crescentes. No Brasil, os gastos públicos em saúde pública têm sido insuficientes para garantir um serviço adequado à população e o sorafenibe não está disponível nesse contexto. Hoje, os pacientes com CHC avançado não têm – com exceção de programas estaduais pontuais – nenhuma opção de tratamento com comprovado ganho de sobrevida global para sua doença no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil.

Objetivos: Avaliar a custo-efetividade do sorafenibe para o CHC avançado no SUS.

Metodologia: Uma revisão sistemática foi realizada buscando evidências do uso de sorafenibe contra placebo ou melhor suporte clínico (MSC) em pacientes com CHC avançado. Dos 443 artigos encontrados, dois preencheram os critérios de inclusão: *SHARP* e *ASIA-PACIFIC*. O primeiro foi selecionado para análise em função das características de sua população. Os dados de eficácia e segurança foram extraídos através de uma planilha específica. Os custos do sorafenibe e MSC foram retirados de fontes governamentais. A análise foi feita com o *software TreeAge Pro Suite 2017* através da construção de um modelo de Markov para simular os possíveis estados de saúde (sorafenibe, MSC ou morte). O desfecho primário foi a razão de custo-efetividade incremental (RCEI). O limiar de custo-efetividade foi definido como três vezes o produto interno bruto (PIB) *per capita* do Brasil: R\$110.785,50. Uma taxa de desconto anual de 5% e um horizonte temporal de 10 anos foram utilizados. Em seguida, uma análise de sensibilidade foi realizada para determinar os fatores que mais contribuíram para a RCEI e tentar estabelecer um alvo para o preço do sorafenibe.

Resultados: A efetividade incremental foi de 5,16 meses. O custo por paciente foi de R\$52.691,79 para o sorafenibe e R\$1.681,12 para MSC. A RCEI foi de 119.542,50R\$/LY, o que ultrapassou o limiar de custo-efetividade em 7,9%. Na análise de sensibilidade, o fator que mais contribuiu para a RCEI foi o custo do sorafenibe. O preço-alvo do sorafenibe para que a RCEI ficasse abaixo do limiar foi de R\$4.046,42, o que representaria um desconto de 7,48% no valor máximo de venda ao governo atual.

Discussão e conclusões: O sorafenibe não foi considerado custo-efetivo para CHC avançado no contexto do SUS quando comparado a MSC. Entretanto, a diferença foi pequena e o sorafenibe poderia ser incorporado após negociação de preço, já que um desconto de 26% é possível e os pacientes do SUS, na grande maioria dos serviços, não têm tratamento com benefício comprovado disponível no Brasil.

Palavras-chave: Avaliação de custo-efetividade; Sorafenibe; Terapia de alvo molecular; Carcinoma hepatocelular; Sistema único de saúde (Brasil).

Abstract

Background: Hepatocellular carcinoma (HCC) has high incidence and mortality worldwide. Until 2008, there were no drugs that could increase overall survival in advanced HCC patients. Sorafenib remains the standard-of-care in the first-line setting since then. The survival benefit of sorafenib is accompanied with its high cost. All over the world, there has been an increasing discussion on treatments' costs and the sustainability of health care systems. In Brazil, the governmental health expenditures for the public health system have not been sufficient to ensure an adequate service for the population and sorafenib is not available in this setting. As of today, patients treated in the public health system – with the exception of rare special programs – with advanced HCC have no therapies that confer overall survival benefit available for their disease.

Objective: To assess the cost-effectiveness of sorafenib for advanced HCC in the public health system in Brazil.

Methods: A systematic review was performed regarding the use of sorafenib against placebo or best supportive care (BSC) in advanced HCC. From the 443 articles retrieved two met the inclusion criteria: SHARP and ASIA-PACIFIC. SHARP was selected for analysis due to its population characteristics and size. The data on efficacy and safety were extracted by using a dedicated spreadsheet. The costs of sorafenib and usual care were taken from governmental sources. The analysis was performed with TreeAge Pro Suite 2017 using the Markov model for simulating the possible health states (sorafenib, BSC or death). The primary outcome was incremental cost-effectiveness ratio (ICER). The cost-effectiveness threshold was set to three times the Gross Domestic Product (GDP) per capita: US\$29,464.23. A discount rate of 5% and a time horizon of 10 years were defined. Afterwards, a sensitivity analysis was conducted to determine the most contributing factors to the ICER value and to establish a target-price for the sorafenib.

Results: The estimate of incremental effectiveness of sorafenib was of 5.16 months. The average costs per patient were US\$14,013.76 for sorafenib and US\$447.10 for BSC. The ICER was US\$31,793.21, which surpassed the threshold in 7.9%. In the sensitivity analysis, the main contributing factor ICER was the price of sorafenib. The target-price for the sorafenib was US\$1,076.17, which represents a 7.48% discount on the maximum price for public sales in Brazil.

Discussion and Conclusions: Sorafenib was not considered cost-effective for advanced HCC patients in the Brazilian public health system when compared to BSC. Nevertheless, the difference was small and the drug could be incorporated after a price negotiation, once a 26% discount is reasonable and, as of today, these advanced HCC patients, in the majority of health services in Brazil, have no scientifically-proven treatment available.

Keywords: Cost-Effectiveness evaluation; Sorafenib; Molecular targeted therapy; Carcinoma, Hepatocellular; Public health system (Brazil).

Lista de figuras

- Figura 1 – Fatores contribuintes para o cenário da saúde pública no Brasil página 21
- Figura 2 – Fórmula para cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) .. página 22
- Figura 3 – Plano de custo-efetividade para plotagem da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e análise dos resultados de um estudo de custo-efetividade página 22
- Figura 4 – Fluxograma de seleção dos estudos por revisão sistemática de literatura .. página 27
- Figura 5 – Modelo de Markov (com ciclos de 3 meses) proposto para tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) avançado com sorafenibe no Sistema Único de Saúde (SUS) página 32
- Figura 6 – Análise de sensibilidade dos fatores que podem influenciar o valor da razão de custo-efetividade incremental (RCEI). página 36
- Figura 7 – Análise de sensibilidade para estimativa do preço alvo do sorafenibe no Sistema Único de Saúde (SUS)..... página 36

Lista de tabelas

Tabela 1 – Estudos de terapias com benefício em sobrevida global (SG) na 2ª linha de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado página 20

Tabela 2 – Estudos de custo-efetividade similares conduzidos em outros países e/ou contextos página 23

Tabela 3 – Estimativas de efetividade extraídas das curvas de tempo-para-evento do estudo SHARP através de método descrito por Tierney *et al.* página 28

Tabela 4 – Custos relacionados à assistência de rotina do paciente com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado no Sistema Único de Saúde (SUS) página 31

Tabela 5 – Resultados encontrados de custo e efetividade incrementais e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) página 34

Tabela 6 – Gastos detalhados em cada item dos custos diretos de cada grupo (por ciclo de 3 meses) página 35

Tabela 7 – Detalhamento da análise de sensibilidade da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) considerando os extremos do intervalo de confiança do *Hazard ratio* (HR) da sobrevida global (SG) do estudo SHARP página 35

Lista de abreviaturas e siglas

ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
APAC	Autorização de procedimento ambulatorial
<i>BCLC</i>	<i>Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System</i>
CHC (<i>HCC</i>)	Carcinoma hepatocelular (<i>Hepatocellular carcinoma</i>)
CONITEC.....	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
<i>CTC-AE</i>	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
<i>ECOG</i>	<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
<i>EMBASE</i>	<i>Excerpta Medica database</i>
<i>ESMO-GI</i>	<i>Gastrointestinal Congress of the European Society of Medical Oncology</i>
EUA.....	Estados Unidos da América
<i>FDA</i>	<i>Food and Drug Administration</i>
FOLFOX.....	Folinato de cálcio, 5-fluorouracil e oxaliplatina
<i>GLOBOCAN</i>	<i>Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence</i>
<i>HR</i>	<i>Hazard ratio</i>
IC	Intervalo de confiança
ICMS	Imposto sobre circulação de mercadorias e serviços
ITQ	Inibidores de tirosina-quinase
<i>JGO</i>	<i>Journal of Global Oncology</i>
<i>LY</i>	<i>Life-years</i> (anos de vida)
MSC.....	Melhor suporte clínico
<i>NICE</i>	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

PCDT Protocolos de condutas e diretrizes terapêuticas

PDGFR .. *Platelet-derived growth factor receptor* (Receptor do fator de crescimento derivados de plaquetas)

PIB Produto interno bruto

PMVG..... Preço máximo de venda ao governo

QALY *Quality-adjusted life-year* (anos de vida ajustados para qualidade de vida)

R\$ Real (moeda brasileira)

RCEI..... Razão de custo-efetividade incremental

S.A. Sociedade anônima

SG Sobrevida global

SHARP *Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*

SIGTAP Sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais especiais

SLP Sobrevida livre de progressão

SOFIA *SOraFenib Italian Assessment*

SUS..... Sistema Único de Saúde

US\$ Dólares estadunidenses (moeda estadunidense)

VEGF *Vascular endotelial growth factor* (Fator de crescimento do endotélio vascular)

WTP *Willingness-to-pay* (limiar de custo-efetividade)

Sumário

1. Introdução e revisão da literatura	16
a. Epidemiologia.....	16
b. Estagiamento direcionando o tratamento	17
c. O sorafenibe e outros tratamentos eficazes	18
d. O alto custo dos medicamentos oncológicos e a situação do SUS.....	20
e. Estudos de custo-efetividade e seu papel na oncologia mundial e no SUS.....	21
2. Objetivo do estudo.....	25
3. Metodologia.....	26
a. Revisão sistemática e seleção de estudos	26
b. Extração dos dados de eficácia e segurança	27
c. Suposições econômicas	29
d. Custos	29
e. Modelo de avaliação econômica.....	30
4. Discussão	37
a. O resultado frente a outros estudos.....	37
b. O relatório da CONITEC e o preço do sorafenibe	38
c. Outros pontos importantes.....	39
d. Limitações do estudo	39
5. Conclusão	41
6. Referências	42
7. Apêndices	50
a. APÊNDICE 1 – Gráfico de Kaplan-Meier construído a partir da curva de sobrevida global (SG) do estudo <i>SHARP</i> para estimativa de morte por ciclo de 3 meses.....	50
b. APÊNDICE 2 – Gráfico de Kaplan-Meier construído a partir da curva de tempo para progressão radiológica do estudo <i>SHARP</i> para estimativa de morte por ciclo de 3 meses	51
8. Anexos.....	52

a. ANEXO 1 – Comprovante de submissão do artigo para a revista <i>Journal of Global Oncology (JGO)</i>	52
b. ANEXO 2 – Pôster apresentado e resumo publicado no anal do congresso de tumores gastrointestinais da Sociedade Europeia de Oncologia Médica (<i>ESMO-GI</i>), <i>World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC)</i> , 03 a 06 de julho de 2019, Barcelona, Espanha	53
c. ANEXO 3 – Comprovante de autorização de uso de material de outra autoria na aula de defesa	54

1. INTRODUÇÃO E REVISÃO DA LITERATURA

a. Epidemiologia

O câncer de fígado figura entre as neoplasias mais comuns na população mundial e tem um índice de mortalidade bastante elevado. Mundialmente, sua incidência é de 8 casos por 100.000 habitantes, o que corresponde a aproximadamente 841.000 casos ao ano, ou 4,7% do total de todas as neoplasias (2018). Com estes números, é a sétima neoplasia mais frequente no mundo, sendo a quinta entre homens. Nos últimos anos, vem sendo observado um aumento de sua incidência em diversas regiões do mundo (1–3).

Quanto à mortalidade, o câncer de fígado desponta como a quarta maior causa de morte por câncer, com cerca de 780.000 mortes anualmente e apresenta uma tendência de elevação, inversamente ao identificado em diversas outras neoplasias. É interessante notar que os números de incidência e mortalidade são muito próximos, o que representa uma neoplasia de alta letalidade (93%) (1,3,4). A sobrevida global (SG) mediana varia muito, entre 6 a 20 meses, dependendo da população estudada (4,5).

Na América do Sul, segundo dados da *Global Cancer Incidence, Mortality and Prevalence (GLOBOCAN)*, a incidência é de 5 casos/100.000 habitantes. No Brasil, a incidência é de 4,7 casos por 100.000 habitantes, totalizando 12.463 em 2018. Em consonância com os dados mundiais, a letalidade chega a 96% (1). Os bancos populacionais brasileiros não divulgam as taxas de incidência e mortalidade específicas para câncer de fígado, visto que esta neoplasia não se enquadra entre as dez mais frequentes (6).

Dentre as neoplasias hepáticas malignas, o carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum, correspondendo a cerca de 90% do total (7). O CHC está intimamente relacionado à hepatite crônica e à cirrose hepática, sendo o uso de álcool, a esteato-hepatite não-alcoólica e as hepatites B e C os fatores mais comumente relacionados a sua ocorrência (8).

Notadamente, há uma maior ocorrência em populações asiáticas, sejam elas nativas ou de imigrantes, provavelmente associada à maior incidência de hepatites virais, as quais respondem por até 80% desses casos. Por volta de 95% dos indivíduos têm mais de 45 anos de idade (1,3,9). No ocidente, a esteato-hepatite não-alcoólica tem apresentado um crescimento mais acentuado como causa de CHC, principalmente devido à epidemia mundial de obesidade (10).

No Brasil, o fator etiológico mais importante é a hepatite C (mais de 50% dos casos), com a hepatite B em segundo lugar (por volta de 20% dos casos). Quanto ao álcool, este também é responsável por aproximadamente 20% dos casos (11). O consumo abusivo registrado no país foi de 19,1% em 2016, sendo maior entre os homens (37,3%). É digno de nota que houve um incremento de 21% no consumo de álcool *per capita*, nos últimos 10 anos (12). Em relação à esteato-hepatite não-alcóolica, os dados brasileiros são incipientes, mas mostram uma associação com o aumento da obesidade, sendo responsável por aproximadamente 4% dos casos de CHC no país (13).

b. Estadiamento direcionando o tratamento

O tratamento do CHC varia de acordo com diversos fatores, dentre eles o volume tumoral, viabilidades técnica e funcional da ressecção hepática, a função hepática, as comorbidades e *performance status* do paciente (14). Há diferentes sistemas de estadiamento, entretanto, o mais utilizado é o *Barcelona Clinic Liver Cancer Staging System (BCLC)* (15,16).

Quando em estágio inicial de acordo com o *BCLC* (*BCLC A* e 0), as terapêuticas se baseiam na abordagem local, com diversas modalidades disponíveis (cirurgia, transplante hepático, crioablação, ablação por radiofrequência, alcoolização, radioembolização, radioterapia estereotáxica), sendo a cirurgia e o transplante mais eficientes nas taxas de cura (15–20).

Em estágios mais avançados (*BCLC B*), a quimioembolização pode ser a terapia de escolha. Quando o paciente apresenta função hepática comprometida (escala de Child-Pugh (21,22) B8 ou pior) ou condição clínica debilitada (escala do *Eastern Cooperative Oncology Group*, ou *ECOG*, 3 ou 4), o estágio é definido como *BCLC D* e o preconizado é a priorização do suporte clínico paliativo exclusivo, sem tratamento direcionado à doença (15,23–25).

Nos pacientes sem indicação de abordagem local (*BCLC C* ou CHC avançado), mas ainda com função hepática preservada, comorbidades controladas e com bom *status* clínico, a opção de terapia sistêmica é o uso dos inibidores de tirosina-quinase (ITQ), sendo os principais – e indicados na primeira linha de tratamento – o sorafenibe e o lenvatinibe (26,27).

Ao longo da busca por tratamentos, evidências mostram que o CHC é um tumor relativamente resistente a esquemas quimioterápicos citotóxicos, o que é atribuído, muitas vezes, aos genes de resistência associados, à função hepática limítrofe – que restringe o uso de

medicações – e aos estudos com quimioterapia, que incluem populações muito específicas e tornam-se difíceis de serem aplicados na prática clínica (28–30).

Os estudos envolvendo quimioterapia citotóxica não demonstraram eficácia suficiente para a padronização do seu uso. Dentre as drogas testadas, a doxorrubicina mostrou pouca taxa de resposta e alto nível de toxicidades em estudos pequenos (31–33). O esquema com 5-fluorouracil, folinato de cálcio e oxaliplatina (FOLFOX) resultou em dados mais expressivos em um estudo recente ao ser comparado com doxorrubicina (34). A taxa de resposta (8,15% x 2,67%) e a sobrevida livre de progressão (SLP) (2,93 x 1,77 meses) foram maiores para o grupo que recebeu FOLFOX, entretanto a SG não mostrou diferença estatisticamente significativa e este estudo incluiu apenas pacientes chineses. Estes dados, junto a outras análises de combinações de quimioterápicos com oxaliplatina, ensejaram uma meta-análise, que resultou em taxa de resposta de 20% e SG mediana de 11 meses em pacientes ocidentais (35). Em suma, até o momento, ainda não há prova consistente do benefício da quimioterapia citotóxica nos pacientes com CHC.

c. O sorafenibe e outros tratamentos eficazes

Até o ano de 2008, não havia tratamento que houvesse conferido ganho de SG nesses pacientes, o que foi alterado com o estudo *SHARP (Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol)* (26). Este foi um estudo de fase III, duplo-cego, randomizado, de 602 pacientes com CHC avançado que comparou o uso de sorafenibe contra placebo. Os resultados mostraram, pela primeira vez, ganho de SG nesse grupo de pacientes, com redução estatisticamente significativa do risco de morte em 31%. Entretanto, a taxa de resposta foi exígua e as toxicidades foram significativas, apesar de não limitantes. Similarmente, outro estudo, o ASIA-PACIFIC, também corroborou os resultados do *SHARP*, porém na população asiática (36). Meta-análise recente dos dados confirma o benefício em primeira linha do sorafenibe (37).

O sorafenibe é um ITQ de múltiplas quinases, dentre elas os receptores do fator de crescimento do endotélio vascular (*VEGF*) 1, 2 e 3, o receptor do fator de crescimento derivados de plaquetas (*PDGFR*), c-Kit, BRAF, dentre outros. Sua ação consiste tanto na redução de sinais proliferativos quanto na inibição da angiogênese (38). Seus efeitos colaterais mais frequentes são hipertensão, síndrome mão-pé, astenia e diarreia (26). O uso do sorafenibe hoje

é indicado para tumores renais e tireoidianos, além do CHC, e esta droga é a única aprovada como tratamento de primeira linha para o CHC no Brasil (39,40).

Posteriormente, outros estudos foram conduzidos com novas alternativas, em combinação ao sorafenibe, ou em monoterapia, com a intenção de aumentar sobrevida ou melhorar a taxa de resposta. A maioria não obteve sucesso em qualquer desfecho clínico relevante (37,41–47).

Recentemente, o lenvatinibe – outro ITQ de múltiplas quinases com demonstração de eficácia em estudo de fase 2 na segunda linha (48) – foi comparado ao sorafenibe no contexto de primeira linha de tratamento de CHC avançado em um estudo de não-inferioridade fase III randomizado (REFLECT) (27). Os resultados mostram que o lenvatinibe é não-inferior ao sorafenibe e apresenta melhor perfil de segurança, sendo atualmente uma opção em pacientes sem tratamento prévio. Entretanto, a droga ainda não foi aprovada no Brasil para esta indicação. Atualmente, o sorafenibe segue, nas principais diretrizes mundiais, como o tratamento preferencial na primeira linha. Dentre os motivos para isso estão os seguintes: os pacientes incluídos no estudo REFLECT tinham doença menos volumosa; não há tratamentos aprovados em segunda linha após falha ao lenvatinibe, o que resulta em limitação no sequenciamento terapêutico pós-progressão da doença; e, por fim, os oncologistas têm menos experiência com seu uso, principalmente no tocante à manejo de dose e toxicidades (27,49).

As terapias de segunda linha (após falha ao sorafenibe) têm sido também estudadas. Os ITQs regorafenibe e cabozantinibe e o anticorpo monoclonal ramucirumabe foram comparados a placebo na segunda linha (após progressão ao sorafenibe) e mostraram benefício em SG. Os dados dos estudos de terapias de segunda linha com benefício em pacientes com CHC avançado são mostrados na tabela 1. (50–52). Na esteira dos estudos de imunoterapia em outras neoplasias, drogas desta classe também foram testadas para o CHC. O nivolumabe mostrou resultados promissores em estudo de fase I/II de escalonamento de dose e de expansão, com 20% de taxa de resposta e duração prolongada das respostas, sendo inclusive aprovado pelo *Food and Drug Administration (FDA)* nos Estados Unidos da América (EUA) (53,54). O pembrolizumabe também foi testado e, apesar dos resultados animadores do estudo fase II KEYNOTE-224 (55), o benefício em SG não se confirmou no ensaio fase III KEYNOTE-240 (56). Dentre estas drogas, apenas o ramucirumabe está aprovado para uso no Brasil até o momento (57). Entretanto, nenhuma delas está disponível no Sistema Único de Saúde (SUS), nem no rol procedimentos da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) (58,59).

Tabela 1 - Estudos de terapias com benefício em sobrevida global (SG) na 2ª linha de pacientes com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado (50–52)*

Droga	Estudo	Autor	Ano	SGm (HR)
Regorafenibe	RESORCE	Bruix J	2017	10,6 x 7,8m (0,63)
Cabozatinibe	CELESTIAL	Abou-Alfa GK	2018	10,2 x 8,0 (0,76)
Ramucirumabe	REACH-2	Zhu AX	2019	8,5 x 7,3m (0,71)

*Em todos os estudos, as drogas foram comparadas com MSC/placebo.

Abreviaturas: SG, sobrevida global; CHC, carcinoma hepatocelular; SGm, sobrevida global mediana; HR, *hazard ratio*

d. O alto custo dos medicamentos oncológicos e a situação do SUS

Desde do advento das terapias-alvo, a discussão sobre os preços das mesmas é recorrente. O sorafenibe é considerado uma medicação de alto custo e merece uma visão mais aprofundada para a padronização de seu uso universalmente. Os altos gastos com pesquisas e as largas margens de lucro são alguns dos fatores contribuintes para o estabelecimento de um preço alto e, por vezes, incompatível com a realidade do financiamento da saúde pública (60,61). Diversos outros fatores influenciam o cenário econômico tanto brasileiro quanto mundial, como exposto na figura 1.

O SUS foi criado na Constituição Federal de 1988, com a intenção de proporcionar acesso à saúde universal, integral e gratuita a todos os cidadãos brasileiros, sem distinção de qualquer tipo (62). Como princípio básico de que a saúde é direito de todos e dever do Estado, o acesso às novas tecnologias em desenvolvimento tem sido um desafio (63). O SUS, desde sua criação, mas especialmente com a evolução técnico-científica, tem sofrido de subfinanciamento. E cada vez mais o paradoxo da equidade e universalidade aliadas à falta de recursos vem à tona, suscitando reflexões quanto à melhor gestão dos recursos do sistema de saúde brasileiro (64).

A incorporação de novas tecnologias tem sido cada vez mais difícil, e, como consequência, há um crescimento exponencial do número de processos judiciais para fornecimento de drogas de alto custo no Brasil. A judicialização crescente tem causado grande impacto no orçamento do estado. Assim, é evidente a necessidade de uma maior ponderação quanto à decisão sobre incorporação de novas tecnologias (65–68).

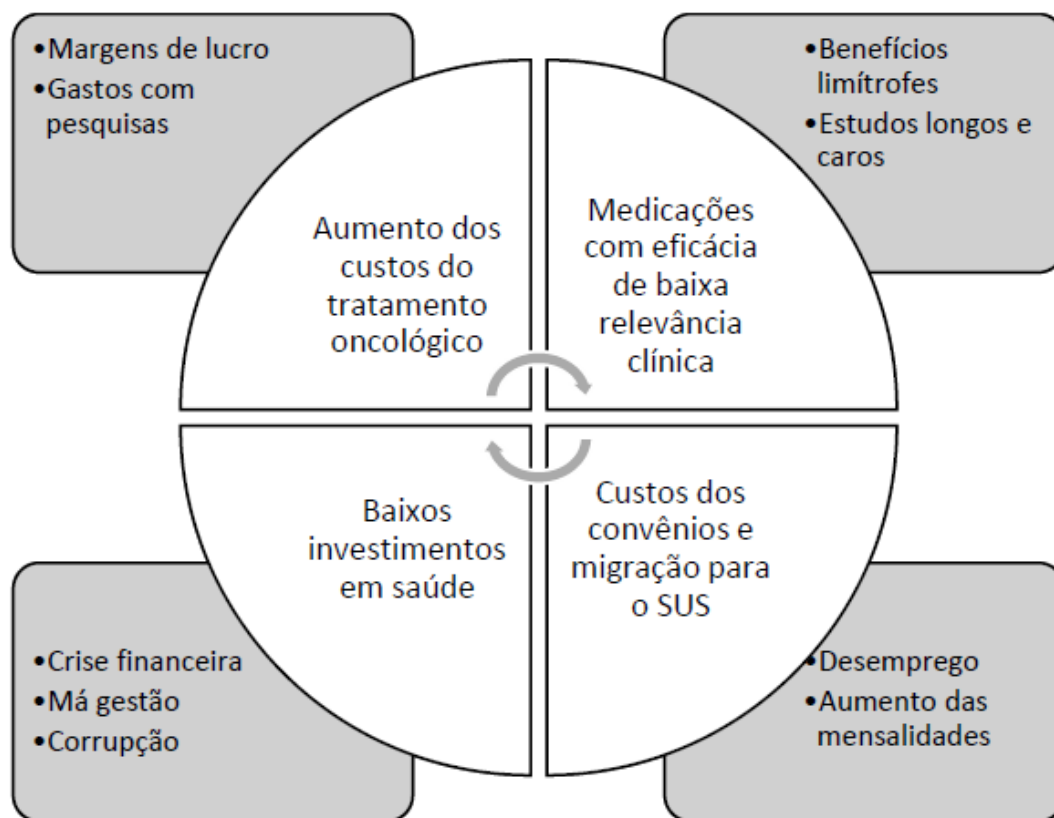


Figura 1 – Fatores contribuintes para o cenário da saúde pública no Brasil (64,65,98).

Fonte: acervo pessoal

e. Estudos de custo-efetividade e seu papel na oncologia mundial e no SUS

Com toda essa situação exposta, a análise de custo-efetividade de medicamentos é uma ferramenta importante para o direcionamento das estratégias no SUS (62–64). Vários países utilizam-se desta modalidade de avaliação para definir quais medicamentos serão incluídos, ou não, no sistema de saúde (65).

A avaliação da custo-efetividade se dá pelo cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e sua relação com o limiar de custo-efetividade, ou *willingness-to-pay* (*WTP*). A RCEI é calculada segundo a fórmula ilustrada na figura 2, sendo resultado da divisão da diferença dos custos pela diferença de efetividade de cada estratégia. Já o *WTP* é definido por cada país e guarda relação com a situação econômica do país, nível de prioridade ao setor de saúde e os custos da mesma, sendo historicamente o limiar de US\$50.000 o mais adotado (66–69). Tanto a RCEI quanto o *WTP* são expressos em gastos (em moeda corrente) por ano de

vida (*LY*) ou ano de vida ajustado para qualidade de vida (*QALY*) ganhos para cada intervenção. Como exemplo, no Reino Unido, o Instituto de Saúde Nacional, ou *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, utiliza o limiar de £20.000 a £30.000/*QALY*, enquanto os EUA, até US\$150.000/*LY* (70–72). Geralmente, as terapias avaliadas por estudos de custo-efetividade são aquelas mais caras e mais eficazes (ou, em menor número, as mais baratas e menos eficazes) que o padrão terapêutico em vigência. Isso se dá devido ao fato de que terapias mais caras e menos eficazes não são uma alternativa racional (ou seja, são dominadas pela tecnologia atual), enquanto que as mais baratas e mais eficazes são, em sua maioria, alternativas melhores (ou seja, dominantes em relação à tecnologia atual). Para melhor visualização, o plano de custo-efetividade (figura 3) é utilizado para reportar os resultados de estudos deste tipo e auxiliam na interpretação dos dados (64).

$$RCEI = \frac{C(A) - C(B)}{E(A) - E(B)}$$

Figura 2 – Fórmula para cálculo da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (69).

Abreviaturas: RCEI, razão de custo-efetividade incremental; C, custo; E, efetividade; A, grupo intervenção; B, grupo controle. Fonte: acervo pessoal.



Figura 3 – Plano de custo-efetividade para plotagem da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) e análise dos resultados de um estudo de custo-efetividade (69).

Abreviaturas: RCEI, razão de custo-efetividade incremental; WTP, *Willingness-to-pay*. Fonte: acervo pessoal.

No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) foi criada em 2011, para construção e modificação de diretrizes de diagnóstico e tratamento, e para ser órgão de apoio para tomadas de decisão pelo Ministério da Saúde quanto à incorporação ou não de novas tecnologias em saúde (73). No entanto, também no Brasil não há definição formal de um limiar de custo-efetividade (74). Em outros países em que não foi definido um limiar, a Organização Mundial de Saúde (OMS) considera como custo-efetiva uma RCEI que não supere três vezes o produto interno bruto *per capita* (PIB *per capita*) (69). No Brasil, este limiar hipotético seria de aproximadamente R\$110.785,50, visto que o PIB *per capita* brasileiro é de US\$9.821,41, ou R\$36.928,50 (conversão: 1US\$ = 3,76R\$, em 15/02/2019) (75).

O sorafenibe para CHC avançado teve sua custo-efetividade avaliada em países como a China, Reino Unido, EUA, Itália, Egito, Canadá, Sérvia e Montenegro (76–83). Os resultados destes estudos foram distintos e dependentes dos critérios utilizados em cada análise. Além disso, em 2010, Muszbek et al. conduziu uma análise na perspectiva do setor privado de saúde do Brasil, a qual considerou que o sorafenibe não era custo-efetivo (84). A tabela 2 elenca estas avaliações, suas características e seus principais resultados.

Tabela 2 – Estudos de custo-efetividade similares conduzidos em outros países e/ou contextos (77–84).

Ano	País	Autor	Estudo base	Análise	RCEI* (US\$/LY)	WTP* (US\$/LY)
2008	Canadá	Muszbeck N	SHARP	LY	75.800	100.000
2010	Reino Unido	Connock M	SHARP	LY	59.152**	59.581**
2010	Brasil (privado)	Muszbeck N	SHARP	LY	108.230	29.464
2010	EUA	Carr B	SHARP	LY	62.473	100.000
2013	Itália	Cammà C	SOFIA	QALY	61.871**	42.560**
2015	China	Zhang P	Retrospectivo	QALY	101.399	20.301
2016	Sérvia e Montenegro	Jankovic S	Retrospectivo	LY	58.175**	20.401**
2017	EUA	Parikh N	Retrospectivo (idosos)	LY	224.914	100.000
2019	Egito	Elsisi G	Retrospectivo	QALY	286.776	41.372

*Valores convertidos para dólares para efeitos de comparação. **Valores convertidos de outras moedas para dólares americanos de acordo com os seguintes valores: 1£ = 1,25US\$, 1€ = 1,12US\$ e 1US\$ = 3,76R\$ (em 28/02/2019).

Abreviaturas: RCEI, razão de custo-efetividade incremental; WTP, *willingness-to-pay*; US\$/LY, dólares americanos por ano de vida ganho; SHARP, estudo pivotal de sorafenib em carcinoma hepatocelular (26); SOFIA, SOraFenib Italian Assessment (85); LY, anos de vida ganhos; QALY, anos de vida ajustados para qualidade de vida. Fonte: acervo pessoal

Sob a perspectiva do SUS, até o momento, apenas um estudo foi identificado com o objetivo semelhante, porém foi patrocinado e realizado pela Bayer S.A, indústria farmacêutica responsável pela comercialização do sorafenibe no Brasil e não foi publicado, apenas enviado à CONITEC para análise. Nesta avaliação, o sorafenibe foi considerado custo-efetivo pela demandante (Bayer S.A.), entretanto, o relatório de recomendação da CONITEC foi contrário à incorporação, alegando, dentre outras afirmações, ausência de necessidade de criação de nova autorização de procedimento ambulatorial (APAC), atualmente de R\$571,50 para câncer de fígado em primeira linha de tratamento (86).

Atualmente no Brasil, o sorafenibe não está incorporado no arsenal terapêutico do CHC no SUS. Alguns estados da federação, através de programas próprios (por exemplo, a Rede Hebe Camargo de assistência da Secretária de Saúde do Estado de São Paulo), oferecem esta opção para alguns pacientes, porém com restrições, inclusive na regularidade do fornecimento da medicação (87). Portanto, salvo poucas exceções, não há alternativas de tratamento sistêmico para os pacientes do SUS com CHC avançado *BCLC C* ou *BCLC B* que não sejam candidatos à terapia local.

2. OBJETIVO DO ESTUDO

Avaliar a custo-efetividade do uso do medicamento sorafenibe como tratamento sistêmico de primeira linha para pacientes com CHC avançado, ou que progrediram a outras terapias, no contexto do SUS.

3. METODOLOGIA

a. *Revisão sistemática e seleção de estudos*

Uma revisão sistemática da literatura foi realizada, a fim de extrair os dados de eficácia e segurança do uso do sorafenibe na primeira linha de CHC avançado. A busca foi realizada nas plataformas MEDLINE e EMBASE (*Excerpta Medica dataBASE*) e objetivou encontrar publicações de estudos clínicos, randomizados, fases II ou III, que tivessem como braço intervenção do sorafenibe monoterapia e como braço controle, o placebo e/ou o melhor suporte clínico (MSC), tendo em vista que a terapia disponível no SUS atualmente (quimioterapia citotóxica) não tem eficácia clínica comprovada e MSC era o padrão e braço-comparador de tratamento antes do advento do sorafenibe. A pesquisa utilizou a seguinte sintaxe: (*sorafenib OR nexavar*) AND (*hcc OR hepatocellular carcinoma OR liver neoplasms*) AND *random**.

Em 14 de janeiro de 2019, 443 publicações foram encontradas com estes termos. Dentre elas, após triagem com uso dos critérios mencionados acima, foram excluídas 329 que não se tratavam de estudos clínicos. Dos 114 artigos restantes, 112 não cumpriam os critérios (não comparativos, não randomizados, sorafenibe combinado como braço intervenção, braço controle não placebo ou suporte, não se tratavam de CHC, não incluíram CHC avançado ou não eram primeira linha de tratamento). O fluxograma da seleção dos estudos está exemplificado na figura 4.

Desse modo, apenas 2 estudos foram selecionados para análise mais à fundo: *SHARP* e *ASIA-PACIFIC*. Ambos tiveram desenhos e resultados semelhantes, porém com populações distintas. No caso do *SHARP*, os indivíduos eram ocidentais em sua maioria, enquanto que o *ASIA-PACIFIC* foi um estudo completamente baseado na população asiática (26,36).

A partir dessa análise, o estudo *SHARP* (*pivotal* e primeiro a demonstrar benefício do sorafenibe) foi escolhido como base para a extração de dados de eficácia e segurança, visto que é o maior estudo (602 pacientes contra 271 do *ASIA-PACIFIC*) e sua população é mais semelhante ao nosso contexto brasileiro. Não só isso, os resultados de benefício em sobrevida foram muito congruentes entre eles, mesmo com as diferenças entre as populações (26,36).

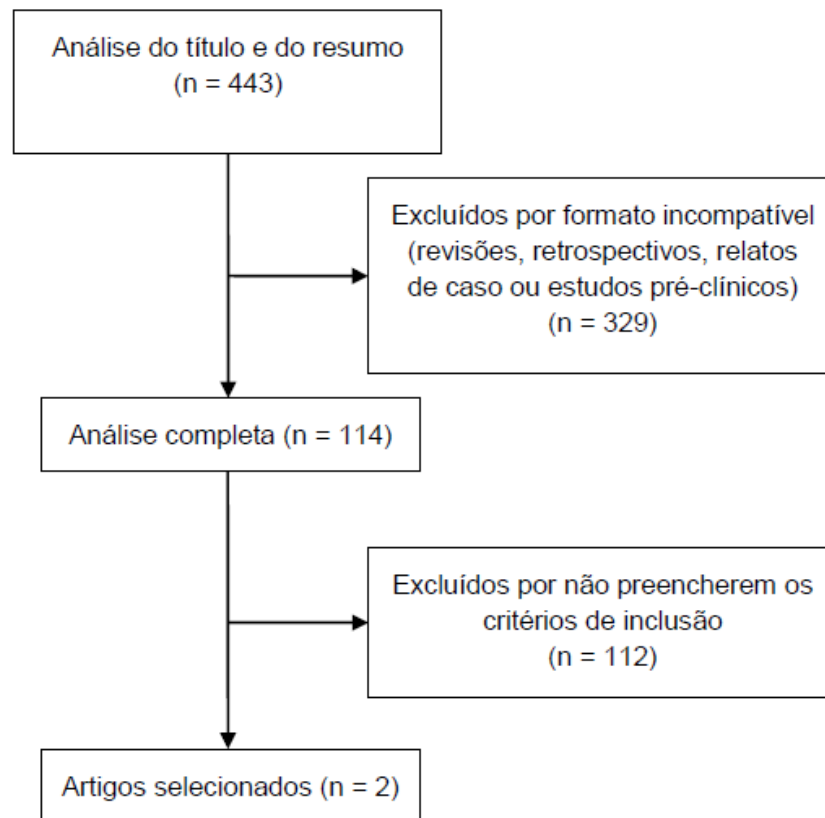


Figura 4 – Fluxograma de seleção dos estudos por revisão sistemática de literatura.

Fonte: acervo pessoal.

O estudo *SHARP* randomizou 602 pacientes para 2 grupos: sorafenibe 800mg por dia (4 x 200mg) ou placebo. Os pacientes deveriam ter CHC avançado (*BCLC C*) ou com progressão após terapias locais (*BCLC B*) e serem virgens de tratamento sistêmico. Ademais, um dos critérios de inclusão era escala de Child-Pugh A. Os desfechos primários eram SG e tempo para progressão sintomática (26).

Em relação à composição da população do estudo *SHARP*, vale lembrar que 97% apresentavam score Child-Pugh A (contra 3% B) e 82%, estadiamento *BCLC C* (contra 18% B). Além disso, apenas 8% da população tinha *ECOG 2* (26).

b. Extração dos dados de eficácia e segurança

Os resultados deste *trial* revelaram benefício em SG mediana, que foi de 10,7 meses, no grupo intervenção, e 7,9 meses, no grupo placebo, com *Hazard ratio (HR)* de 0,69

(IC 95% 0,55-0,87; $p < 0,001$), que se manteve significativa mesmo após análise não-planejada multivariada (HR 0,73; IC 95% 0,58-0,92; $p = 0,004$). O tempo para progressão sintomática não diferiu entre os grupos (4,1 x 4,9 meses, respectivamente; HR 1,08; IC 95% 0,88-1,31; $p = 0,77$). Em relação ao tempo para progressão radiológica, este foi diferente, sendo 5,5 para o grupo sorafenibe e 2,8 para o placebo com HR 0,58 (IC 95% 0,45-0,74; $p < 0,001$). Finalmente, a taxa de resposta foi de 2% no grupo intervenção e 1% ($p = 0,05$), no controle, enquanto a taxas de controle de doença foram de 43 e 32%, respectivamente ($p = 0,002$) (26).

Para a construção do modelo de custo-efetividade, é necessária uma estimativa da taxa de progressão e/ou morte por ciclo de cada grupo. O intervalo de cada ciclo considerado foi de 3 meses, já que é o tempo em que são feitas reavaliações de resposta no contexto do SUS. Através do método proposto por Tierney *et al* (88), uma planilha de extração foi alimentada com dados referentes às curvas de SG e tempo para progressão radiológica do estudo *SHARP*. Essa extração, realizada pela plotagem dos valores por ciclo na curva de Kaplan-Meier, faz uma aproximação ideal de um valor fixo de progressão e/ou morte por ciclo, baseando-se não só na curva de tempo-para-evento, mas também no HR , no número de pacientes em risco a cada ciclo e no tempo de seguimento máximo. A estimativa de progressão a cada ciclo foi de 53,5% e a de morte, 23,5%. Já para o grupo do sorafenibe, os valores foram de 31,03% e 16,21% para progressão e morte, respectivamente. Os dados são mostrados na tabela 3 e os gráficos das extrações, nos apêndices 1 e 2.

Tabela 3 – Estimativas de efetividade extraídas das curvas de tempo-para-evento do estudo SHARP através de método descrito por Tierney *et al*. (26,88).

Grupos	Progressão por ciclo	Morte por ciclo
Placebo/MS	53,5%	23,5%
Sorafenibe	31,03%	16,21%

Abreviaturas: MS, melhor suporte clínico. Fonte: acervo pessoal

No tocante à segurança, apesar dos pacientes do grupo sorafenibe terem apresentado maior chance de eventos adversos de qualquer grau do *Common Terminology Criteria for Adverse Events*, ou *CTC-AE*, (80 x 52%), a ocorrência de toxicidades graves relacionadas ao tratamento não demonstrou diferença entre os grupos (52 x 54%). Os eventos de qualquer grau estatisticamente mais frequentes no grupo sorafenibe foram: alopecia, perda de peso, síndrome mão-pé, anorexia, diarreia e alterações da voz. Já em relação aos efeitos

graus 3 ou 4 (*CTC-AE*), apenas diarreia e síndrome mão-pé foram mais comuns no grupo sorafenibe.

c. Suposições econômicas

No Brasil, não há uma definição formal estabelecida do limiar de custo-efetividade ou *willingness-to-pay* (*WTP*). Portanto, foi utilizado o limiar sugerido pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que é de três vezes o PIB *per capita* do país estudado por ano de vida ganho (64,69). Segundo o Banco Mundial, o PIB *per capita* do Brasil em 2018 foi de US\$9.821,41 ou R\$36.928,50 (conversão cambial: 1US\$ = 3,76R\$) e, consequentemente, o *WTP* considerado neste estudo foi de R\$110.785,50 (75).

Um desconto anual de 5% foi considerado, valor comumente utilizado em estudos semelhantes e que tem por objetivo corrigir os valores para gastos que podem ser adiados e/ou benefícios que podem ser adiantados em relação ao tratamento em saúde, além de também ajustar para as variações econômicas temporais. Esta taxa é a recomendada tanto pela OMS (64), quanto pelas diretrizes de avaliação econômica do Ministério da Saúde do Brasil (74).

d. Custos

Sendo o contexto da avaliação o do SUS, os dados foram extraídos de fontes ligadas ao sistema (89,90).

Para gastos referentes à compra do sorafenibe, a tabela de preços máximos de venda ao governo (PMVG) foi utilizada, considerando imposto sobre circulação de mercadorias e serviços (ICMS) de 0%, já que o próprio governo seria o comprador da medicação. No caso, na tabela de 2018, o PMVG do sorafenibe era de R\$4.373,32 (1 caixa com 60 comprimidos de 200mg), o que representa um custo de R\$72,89 por comprimido (90). A partir dos dados do estudo *SHARP*, a dose considerada de uso foi de 800mg/dia, ou seja, 4 comprimidos diários, o que corresponde a 120 comprimidos por mês e, consequentemente, 2 caixas mensais (26). Sendo assim, o custo mensal com a medicação foi calculado em R\$8.746,64.

Quanto aos custos relacionados à assistência geral do paciente, como despesas administrativas, consultas médicas e multidisciplinares, exames laboratoriais e exames de imagem para avaliação de resposta, foi elaborada uma lista de intervenções previstas a cada ciclo, conforme rotina de um serviço de oncologia do SUS (tabela 4). Os valores repassados

pelo SUS por cada procedimento foram retirados do sistema de gerenciamento da tabela de procedimentos, medicamentos e órteses, próteses e materiais especiais (SIGTAP) do SUS (89). Vale ressaltar que os custos indiretos não foram considerados, tendo em vista a insuficiência de dados brasileiros para o seu cálculo.

Por fim, em relação aos custos derivados do controle de toxicidades das terapias (sorafenibe e MSC), estes foram baseados nas frequências de efeitos adversos graves (graus 3 ou 4 pelo *CTC-AE*) que pudessem levar à necessidade de internação hospitalar, já que esta é geralmente o meio pelo qual o tratamento de efeitos secundários incute gastos ao SUS. Os custos foram então estimados pela frequência da toxicidade com maior ocorrência entre os pacientes de cada grupo do estudo *SHARP* multiplicado pelo de uma internação paga pelo SUS, de acordo com a tabela SIGTAP. Em ambos os grupos, a disfunção hepatobiliar grau 3-4 foi a mais frequente, tendo ocorrido em 11% no grupo sorafenibe e em 10% no grupo MSC/placebo (26,89).

e. Modelo de avaliação econômica

Para análise dos dados e cálculo da RCEI, o *software Treeage Pro Suite 2017* foi utilizado. Nele, o modelo de Markov (91) foi selecionado para representar a sequência de tratamento padronizada de um paciente com CHC avançado no contexto do SUS (figura 5). Os pacientes foram alocados em três estados possíveis: em tratamento com sorafenibe, melhor suporte clínico (MSC) e morte. O MSC foi escolhido como ao estado alternativo ao sorafenibe, já que a terapia oferecida pelo SUS através da APAC de CHC (quimioterapia citotóxica) não tem eficácia clínica comprovada e MSC era o padrão e braço-comparador de tratamento antes do advento do sorafenibe. Os pacientes poderiam transitar entre os estados ou permanecer nos mesmos de acordo com as probabilidades de progressão e/ou morte estabelecidas pelo estudo *SHARP*, conforme descrito acima. As setas representam as possibilidades de transição entre os estados a cada ciclos de 3 meses.

Os ciclos de tratamento tiveram sua duração estabelecida em 3 meses para fins de cálculo monetário e de probabilidades, visto que este é o intervalo em que, no SUS, normalmente se consegue detectar uma progressão radiológica e/ou clínica e, consequentemente, se define manutenção ou transição entre os estados.

Tabela 4 – Custos relacionados à assistência de rotina de um paciente com carcinoma hepatocelular (CHC) avançado no Sistema Único de Saúde (SUS) (26,89).

Item	Eventos por ciclo		Custo unitário (R\$)	Custo por ciclo (R\$)	
	Sorafenibe	MSC		Sorafenibe	MSC
Consulta médica	3	2	10	30	20
Consulta nutrição	1	1	6,30	6,30	6,30
Consulta psicologia	1	1	6,30	6,30	6,30
Hemograma	3	1	4,11	12,33	4,11
Creatinina	3	1	1,85	5,55	1,85
Ureia	3	1	1,85	5,55	1,85
Cálcio	3	0	1,85	5,55	0
Fósforo	3	0	1,85	5,55	0
Bilirrubina	3	1	1,85	5,55	1,85
AST	3	1	2,01	6,03	2,01
ALT	3	1	2,01	6,03	2,01
FALC	3	1	2,01	6,03	2,01
GGT	3	1	3,51	10,53	3,51
Albumina	3	1	1,40	4,20	1,40
Coagulograma	3	1	8,50	25,50	8,50
Tomografia de tórax	1	0	136,41	136,41	0
Tomografia de abdome	1	0	138,63	138,63	0
Tomografia de pelve	1	0	138,63	138,63	0
Toxicidades	0,11	0,10	367,44	40,41	36,74
Internação por morte	1	2	367,44	367,44	734,88
TOTAL	N/A	N/A	N/A	962,52	833,32

Abreviaturas: CHC, carcinoma hepatocelular; MSC, melhor suporte clínico; AST, aspartato aminotransferase; ALT, alanina aminotransferase; FALC, fosfatase alcalina; GGT, gama-glutamyltransferase; N/A, não se aplica.
Fonte: acervo pessoal

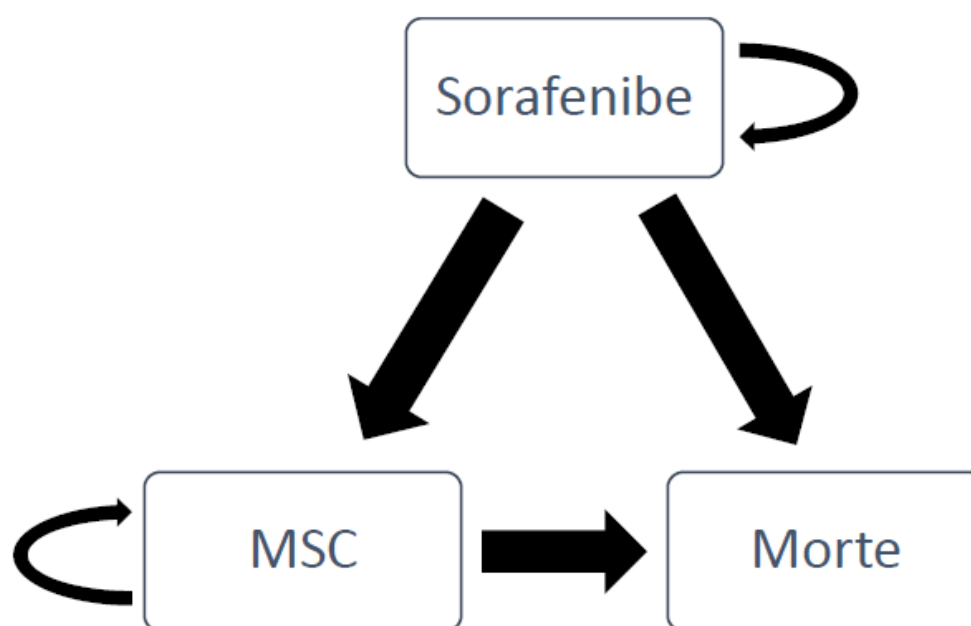


Figura 5 – Modelo de Markov (com ciclos de 3 meses) proposto para tratamento do carcinoma hepatocelular (CHC) avançado com sorafenibe no Sistema Único de Saúde (SUS) (91).

Abreviaturas: MSC, melhor suporte clínico; Sistema Único de Saúde, SUS. Fonte: acervo pessoal.

O horizonte temporal estabelecido foi de 10 anos, que é um tempo geralmente utilizado neste tipo de estudo e é compatível com a doença em questão, visto que pacientes com CHC avançado tem SG mediana perto de 1 ano, raramente sobrevivem por mais de 5 anos e anedoticamente, por mais de 10 anos (64).

A RCEI foi o desfecho primário do estudo e foi calculada a partir da diferença dos custos estimados para sorafenibe e MSC. Essa diferença monetária foi dividida pela estimativa de benefício clínico – em anos de vida ganho – e expressa em R\$/LY.

Em seguida, uma análise de sensibilidade foi realizada para discriminar o grau de incerteza associado às variações dos fatores utilizados para o cálculo da RCEI e determinar qual fator mais influenciou no cálculo do valor da RCEI. Essa avaliação é realizada a partir da construção algoritmos que testam cenários variados com um intervalo de valores possíveis, acima e abaixo dos calculados para a RCEI. O valor do sorafenibe foi avaliado, a fim de estipular um preço adequado para garantir o cumprimento do limiar de custo-efetividade. Os *HRs* das sobrevidas global e livre de progressão do estudo *SHARP* foram plotados no gráfico de sensibilidade, supondo valores dos limites inferior e superior do intervalo de confiança.

Além disso, uma variação de 10% para mais ou para menos na probabilidade de morte foi testada. Por fim, os custos para morte e por ciclo de MSC foram testados com valores entre 0 e o calculado pelos métodos utilizados.

4. RESULTADOS

Os dados da efetividade extraídos estimaram uma mediana de SG de 14,4 meses para os pacientes do grupo do sorafenibe e 9,24 meses para aqueles do grupo MSC. A efetividade incremental foi, portanto, de 0,43 ano (ou 5,16 meses) com o uso do sorafenibe (tabela 5).

O custo médio para cada paciente que recebeu sorafenibe foi de R\$52.691,79, enquanto que no grupo de suporte este valor foi de R\$1.681,12. Portanto, o custo incremental do sorafenibe foi de R\$51.010,67 (tabela 5). A tabela 6 detalha os gastos calculados com cada item.

A RCEI calculada foi de R\$119.542,50 e superou em 7,9% (R\$8.757,00) o limiar de custo-efetividade (R\$110.785,50).

Tabela 5 – Resultados encontrados de custo e efetividade incrementais e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) (64,89).

Grupo	Sorafenibe	Placebo/MSC
Custos (R\$)	52.691,79	1.681,12
Efetividade (anos)	1,2	0,77
Custo incremental (R\$)	51.010,67	-
Efetividade incremental (anos)	0,43	-
RCEI (R\$/LY)	119.543,50	-
WTP (R\$/LY)	110.785,50	-
RCEI acima do WTP	8.757,00 (7,9%)	

Abreviaturas: MSC, melhor suporte clínico; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; WTP, *willingness-to-pay*; R\$/LY, reais por ano de vida ganho. Fonte: acervo pessoal.

Na análise de sensibilidade, os fatores que mostraram alguma influência significativa no cálculo da RCEI foram o preço do sorafenibe e o *HR* de SG do estudo *SHARP*. Neste caso, se fosse utilizado o limite inferior do intervalo de confiança (IC) do *HR* (0,55), a RCEI seria de R\$78.331,37, enquanto que, caso fosse considerado o limite superior (0,87), R\$292.889,70 (tabela 7). O *HR* estimado para que a RCEI cumprisse o limiar de custo-efetividade estipulado seria de 0,67. O gráfico de tornado (figura 6) mostra os fatores e seu nível de influência no resultado da RCEI. A partir destes dados, o preço-alvo do sorafenibe foi calculado em R\$4.046,42, o que representaria um desconto de 7,48% no valor máximo de venda ao governo atual (figura 7).

Tabela 6 – Gastos detalhados em cada item dos custos diretos de cada grupo (por ciclo de 3 meses) (89).

Custos	Sorafenibe	Placebo/MS
Custo da droga (R\$)	26.239,92	0
Consultas médicas e multiprofissionais (R\$)	42,60	32,60
Exames laboratoriais (R\$)	98,40	29,10
Exames de imagem (R\$)	413,67	0
Internação por morte e/ou toxicidades (R\$)	407,85	771,62
TOTAL (R\$)	27.202,44	833,32

Abreviaturas: MS, melhor suporte clínico; R\$, reais. Fonte: acervo pessoal

Tabela 7 – Detalhamento da análise de sensibilidade da razão de custo-efetividade incremental (RCEI) considerando os extremos do intervalo de confiança do *Hazard ratio* (HR) da sobrevida global (SG) do estudo *SHARP* (26).

HR de SG	Efetividade incremental (anos)	RCEI (R\$/LY)
0,55	0,76	78.331,37
0,63	0,55	98.391,16
0,71	0,38	128.407,60
0,79	0,25	179.923,70
0,87	0,14	292.889,70

Abreviaturas: HR, *Hazard ratio*; SG, sobrevida global; RCEI, razão de custo-efetividade incremental; *SHARP*, *Sorafenib HCC Assessment Randomized Protocol*; R\$/LY, reais por ano de vida ganho.

Fonte: acervo pessoal

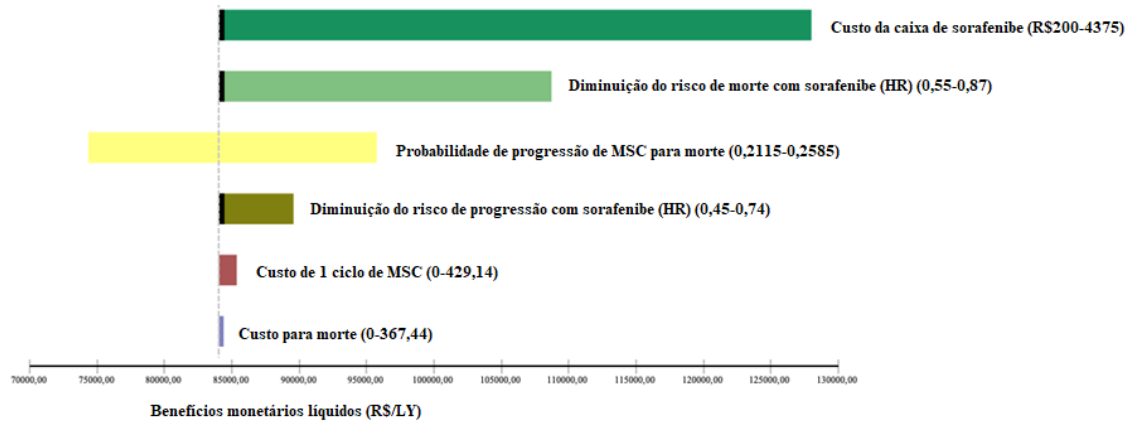


Figura 6 – Análise de sensibilidade dos fatores que podem influenciar o valor da razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

Abreviaturas: R\$, reais; *HR*, Hazard ratio; MSC, melhor suporte clínico; *LY*, anos de vida ganhos. Fonte: acervo pessoal

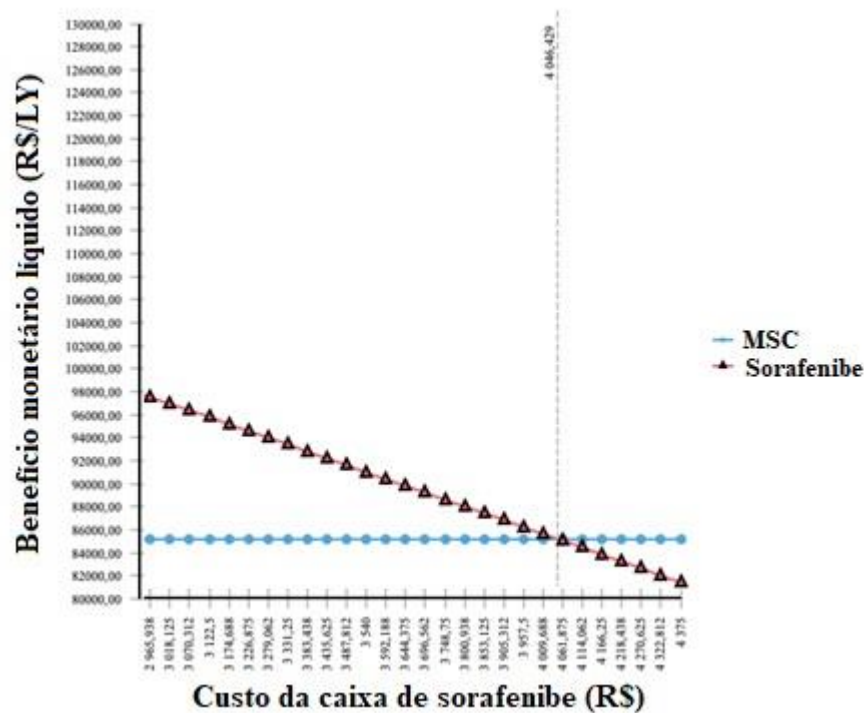


Figura 7 – Análise de sensibilidade para estimativa do preço alvo do sorafenibe no Sistema Único de Saúde (SUS).

Abreviaturas: R\$, reais; R\$/LY, reais por ano de vida ganho; MSC, melhor suporte clínico, Sistema Único de Saúde, SUS. Fonte: acervo pessoal.

5. DISCUSSÃO

a. O resultado frente a outros estudos

O resultado da RCEI (R\$119.543,40) ficou R\$8.757,00 acima do limiar de custo-efetividade (*WTP*) sugerido para o Brasil (R\$110.785,50). Dessa forma, não seria uma opção custo-efetiva para incorporação no SUS no tratamento de pacientes com CHC avançado.

O resultado encontrado deve ser colocado em contexto trabalhos semelhantes, conduzidos em outros países (tabela 2).

Dois estudos (EUA e Canadá) consideraram o sorafenibe como custo-efetivo, embasando-se nos dados do *trial SHARP* e com um *WTP* de US\$100.000 (76,82). Cinco estudos utilizaram dados retrospectivos, e não os dados de estudos fase III, como o *SHARP* (77,79–81,83). Isso pode interferir na análise tanto melhorando a representação da população com dados mais próximos da realidade, quanto aumentando o número de vieses de seleção, devido às variabilidades de condutas, doses e avaliação de toxicidades da prática clínica. Em um desses estudos (81), ademais, foi avaliada apenas a população idosa, muito mais específica e diferente da analisada no presente trabalho.

Nota-se também que, em algumas destas análises, a situação financeira – refletida muitas vezes pela conversão monetária, pelo preço do medicamento no país e/ou pelo seu desenvolvimento econômico – tem uma influência importante nos resultados, de forma que, no Egito, China, Sérvia e Montenegro, o sorafenibe não foi considerado custo-efetivo (77,79,83).

Outro ponto importante, é o próprio *WTP* considerado. A tentativa de medir o quanto a sociedade está “disposta” a desembolsar financeiramente para aumentar o tempo de vida de um paciente é uma questão extremamente subjetiva e sujeita a discussões éticas e socioeconômicas importantes. Um estudo do Reino Unido, feito para incorporação pelo *NICE*, não considerou a intervenção custo-efetiva por ter ultrapassado o *WTP* daquela nação, que é de apenas 1 PIB *per capita* (78). Porém, posteriormente, garantiu acesso dos pacientes com Child-Pugh A (92).

No Brasil, em 2010, foi feita uma análise semelhante, porém no contexto do sistema privado de saúde, com resultado negativo (RCEI = R\$189.402,00). Contemporizando esta avaliação, o preço do sorafenibe para venda ao setor privado no país – muitas vezes mais alto que o PMVG – foi o principal ponto que o torna não custo-efetivo.

b. O relatório da CONITEC e o preço do sorafenibe

Em relação ao resultado no nosso estudo, entretanto, o valor ficou apenas 7,9% acima do *WTP* e, considerando que os pacientes brasileiros do SUS não tem tratamento disponível para a sua doença, a negociação de preço com a indústria com um desconto de 7,48% sobre o PMVG tornaria a intervenção custo-efetiva.

Com isso em mente, outra avaliação foi feita e submetida à CONITEC para análise da proposta de incorporação do sorafenibe, porém não publicada. No relatório de recomendação emitido pela CONITEC, o estudo é descrito, tendo sido submetido em 2018 pela empresa Bayer S.A., a fabricante e distribuidora do sorafenibe (Nexavar®) no Brasil e no mundo. Os dados foram bastante semelhantes, porém vale ressaltar algumas diferenças. Primeiramente, o sorafenibe foi considerado custo-efetivo pelo demandante, com uma RCEI de R\$89.534,26. O horizonte temporal utilizado foi maior em relação ao nosso estudo (20 anos x 10 anos), um ponto criticado pela CONITEC, já que a SG dos pacientes com CHC avançado anedoticamente passa dos 5 anos. Além disso, no relatório à CONITEC a diferença de efetividade calculada foi maior (0,70 contra 0,43 ano) e as sobrevidas estimadas, mais longas para ambos os grupos (1,99/1,29 contra 1,2/0,77 anos), o que sugere uma superestimativa do efeito (86).

No relatório final, a incorporação foi negada com diferentes alegações. Primeiramente, a CONITEC considerou que existem outros tratamentos com os quais o sorafenibe deveria ser comparado. Porém, isto não procede, tendo em vista os dados negativos em SG promovidos pela quimioterapia citotóxica. Ademais, esta afirmação é, inclusive, contrastante com as diretrizes do próprio SUS em seu conjunto de protocolos de condutas e diretrizes terapêuticas (PCDT), publicado em 2014 e, no caso do CHC, sem novas atualizações desde então. No texto do PCDT lê-se:

“Há limitada evidência científica de que a quimioterapia sistêmica paliativa resulte em benefícios clinicamente relevantes para doentes com hepatocarcinoma [...] apenas o sorafenibe conta com evidências de alguma vantagem terapêutica, em termos de eficácia, provenientes de estudos multicêntricos de fase III, em que seu uso foi comparado com o de placebo ou de doxorrubicina.” (58)

Em segundo lugar, a CONITEC alegou que o tempo até progressão sintomática seria um desfecho mais adequado e não mostrou benefício no próprio estudo *SHARP*. Porém, tal desfecho apresenta fatores confundidores como toxicidades e os sintomas próprios da doença hepática de base, o que torna a progressão sintomática de difícil definição (86).

Em terceiro lugar, a CONITEC descreve em seu documento que o pagamento atual feito pelo governo através do procedimento de APAC (Autorização de Procedimentos Ambulatoriais) do SUS para o CHC avançado não inviabiliza o uso do sorafenibe. Entretanto, o valor pago pela APAC 0304020389 (CHC avançado) é de R\$571,50, valor que não é reajustado desde 2010 e cobre menos de 10% do valor dos comprimidos de sorafenibe necessários para 1 mês de tratamento pelo PMVG com ICMS 0% (R\$8.746,64) (89) (86).

Por fim, é importante notar que, no relatório feito pela CONITEC, o preço proposto pela indústria farmacêutica responsável foi de R\$3.224,56, o que corresponde a um desconto de 26% em relação ao PMVG com ICMS 0%. Este valor, caso praticado, tornaria a intervenção custo-efetiva no presente estudo, visto que está abaixo do preço-alvo do sorafenibe calculado para cumprir o limiar (R\$4.046,42) (86,90).

c. Outros pontos importantes

Outro ponto que deve ser levado em consideração que o CHC no SUS é uma doença órfã de tratamentos, o que deixa os pacientes sem quaisquer possibilidades terapêuticas. Nesse caso, um tratamento que adicione algum benefício estatisticamente significativo e cujo gasto não seja absurdamente maior que o limiar de custo-efetividade do país deveria ser indicado para incorporação.

Ademais, o governo do estado de São Paulo reconheceu a necessidade de incorporação do sorafenibe no SUS e o fornece através dos serviços de saúde da Rede Hebe Camargo de Combate ao Câncer (93). Isso cria um outro problema, que é a inequidade entre pacientes do SUS no Brasil, já que em alguns estados há acesso ao tratamento e em outros, não.

d. Limitações do estudo

A maior limitação do presente estudo é a falta de ajuste do resultado para qualidade de vida, que poderia ser feita através do cálculo do *QALY*. Contudo, não dispomos de dados de qualidade de vida do estudo *SHARP* para uso nesta abordagem.

Em segundo lugar, os dados de eficácia foram retirados de um estudo internacional, que pode não representar a população brasileira. Entretanto, o uso de análises retrospectivas pode trazer vieses à análise, principalmente pela falta de padronização do grupo controle e, não só isso, não há dados consistentes sobre os pacientes com CHC no SUS.

Além disso, as estimativas de custos diretos podem variar de acordo com cada região e serviço de saúde brasileiros. No que se refere aos custos indiretos, a não inclusão dos mesmos na análise se deu em função de falta de informações suficientes para o seu cálculo. Porém, mesmo se incluídos, muito provavelmente não levariam a alterações importantes no RCEI, já que os gastos considerados numa avaliação deste tipo seriam principalmente trabalhistas e previdenciários, os quais sofreriam pouca influência em função dos exíguos tempos de sobrevida discutidos. Esses gastos se relacionam a aposentadorias por invalidez, afastamento laboral e benefícios sociais motivados pelo adoecimento. No caso do CHC, pacientes em uso de sorafenibe ou em MSC geralmente são afastados do trabalho e aposentados por invalidez, o que não adicionaria custos nesse cenário.

6. CONCLUSÃO

Em suma, o CHC é um importante problema de saúde no nosso país. Quando avançado, seu tratamento é limitado e o SUS não dispõe de nenhuma das poucas terapias aprovadas neste contexto. O sorafenibe é uma droga de alto custo, porém é a única com eficácia comprovada e aprovada no Brasil para o tratamento em primeira linha desta doença.

A presente análise de custo-efetividade, apesar de não ter resultado positiva, mostra que a possibilidade de incorporação do sorafenibe no SUS é possível através de negociação de preço com a indústria farmacêutica.

Uma discussão mais aprofundada deve ser conduzida com os gestores da saúde pública no Brasil, incluindo a CONITEC, visando uma possível incorporação do sorafenibe no contexto do SUS e almejando um cuidado de saúde à população brasileira de acordo com os preceitos da Constituição Federal de 1988.

7. REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* novembro de 2018;68(6):394–424.
2. Ryerson AB, Ehemann CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012, featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer.* janeiro de 2016;122(9):1312–37.
3. Hashim D, Boffetta P, La Vecchia C, Rota M, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. The global decrease in cancer mortality: trends and disparities. *Ann Oncol.* 2016;27(5):926–33.
4. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst.* 01 de 2017;109(9).
5. Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. A new prognostic system for hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 435 patients: the Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) investigators. *Hepatology.* setembro de 1998;28(3):751–5.
6. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). INCA - Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2018 - Síntese de Resultados e Comentários [Internet]. [citado 14 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
7. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition E-Book. Elsevier Health Sciences; 2014. 1413 p.
8. Yang JD, Harmsen WS, Slettedahl SW, Chaiteerakij R, Enders FT, Therneau TM, et al. Factors that affect risk for hepatocellular carcinoma and effects of surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* julho de 2011;9(7):617-623.e1.
9. Perz JF, Armstrong GL, Farrington LA, Hutin YJF, Bell BP. The contributions of hepatitis B virus and hepatitis C virus infections to cirrhosis and primary liver cancer worldwide. *J Hepatol.* outubro de 2006;45(4):529–38.
10. Younossi Z, Stepanova M, Ong JP, Jacobson IM, Bugianesi E, Duseja A, et al. Nonalcoholic Steatohepatitis Is the Fastest Growing Cause of Hepatocellular Carcinoma in Liver Transplant Candidates. *Clin Gastroenterol Hepatol.* março de 2019;17(4):748-755.e3.
11. Carrilho FJ, Kikuchi L, Branco F, Goncalves CS, Mattos AA de. Clinical and epidemiological aspects of hepatocellular carcinoma in Brazil. *Clinics.* 2010;65(12):1285–90.
12. MINISTÉRIO DA SAÚDE. VIGITEL Brasil 2016 [Internet]. 2017 [citado 14 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/abril/17/Vigitel.pdf>

13. Fingas CD, Best J, Sowa J-P, Canbay A. Epidemiology of nonalcoholic steatohepatitis and hepatocellular carcinoma. *Clinical Liver Disease*. 2016;8(5):119–22.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Hepatobiliary Cancers [Internet]. 2019. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hepatobiliary.pdf
15. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 31 de março de 2018;391(10127):1301–14.
16. Llovet JM, Brú C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. *Semin Liver Dis*. 1999;19(3):329–38.
17. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 14 de março de 1996;334(11):693–9.
18. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG, Yokoyama I, Demetris AJ, Todo S, et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. setembro de 1991;214(3):221–8; discussion 228–229.
19. Tomimaru Y, Eguchi H, Marubashi S, Wada H, Kobayashi S, Tanemura M, et al. Equivalent outcomes after anatomical and non-anatomical resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function. *Dig Dis Sci*. julho de 2012;57(7):1942–8.
20. Majumdar A, Roccarina D, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, Gurusamy KS. Management of people with early- or very early-stage hepatocellular carcinoma: an attempted network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 28 de março de 2017;3:CD011650.
21. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. agosto de 1973;60(8):646–9.
22. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1–85.
23. Lencioni R, Kudo M, Ye S-L, Bronowicki J-P, Chen X-P, Dagher L, et al. First interim analysis of the GIDEON (Global Investigation of therapeutic decisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafenib) non-interventional study. *Int J Clin Pract*. julho de 2012;66(7):675–83.
24. Pinter M, Sieghart W, Graziadei I, Vogel W, Maieron A, Königsberg R, et al. Sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma from mild to advanced stage liver cirrhosis. *Oncologist*. janeiro de 2009;14(1):70–6.
25. Giannini EG, Farinati F, Ciccarese F, Pecorelli A, Rapaccini GL, Di Marco M, et al. Prognosis of untreated hepatocellular carcinoma. *Hepatology*. janeiro de 2015;61(1):184–90.

26. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc J-F, et al. Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 24 de julho de 2008;359(4):378–90.
27. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *The Lancet*. 24 de março de 2018;391(10126):1163–73.
28. Nagahama H, Okada S, Okusaka T, Ishii H, Ikeda M, Nakasuka H, et al. Predictive Factors for Tumor Response to Systemic Chemotherapy in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 1º de outubro de 1997;27(5):321–4.
29. Huang CC, Wu MC, Xu GW, Li DZ, Cheng H, Tu ZX, et al. Overexpression of the MDR1 gene and P-glycoprotein in human hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 19 de fevereiro de 1992;84(4):262–4.
30. Soini Y, Virkajärvi N, Raunio H, Pääkkö P. Expression of P-glycoprotein in hepatocellular carcinoma: a potential marker of prognosis. *J Clin Pathol*. junho de 1996;49(6):470–3.
31. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carcinoma. A prospective randomized trial. *Cancer*. 1º de agosto de 1988;62(3):479–83.
32. Vilaseca J, Guardia J, Bacardí R, Monné J. Doxorubicin for liver cancer. *Lancet*. 24 de junho de 1978;311(8078):1367.
33. Olweny CL, Toya T, Katongole-Mbidde E, Mugerwa J, Kyalwazi SK, Cohen H. Treatment of hepatocellular carcinoma with adriamycin. Preliminary communication. *Cancer*. outubro de 1975;36(4):1250–7.
34. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol*. 1º de outubro de 2013;31(28):3501–8.
35. Petrelli F, Coinu A, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy: a new option in advanced hepatocellular carcinoma. a systematic review and pooled analysis. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. agosto de 2014;26(8):488–96.
36. Cheng A-L, Kang Y-K, Chen Z, Tsao C-J, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. janeiro de 2009;10(1):25–34.
37. Cucchetti A, Piscaglia F, Pinna AD, Djulbegovic B, Mazzotti F, Bolondi L. Efficacy and Safety of Systemic Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: A Network Meta-Analysis of Phase III Trials. *Liver Cancer*. novembro de 2017;6(4):337–48.
38. Liu L, Cao Y, Chen C, Zhang X, McNabola A, Wilkie D, et al. Sorafenib blocks the RAF/MEK/ERK pathway, inhibits tumor angiogenesis, and induces tumor cell apoptosis

- in hepatocellular carcinoma model PLC/PRF/5. *Cancer Res.* 15 de dezembro de 2006;66(24):11851–8.
39. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylík C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 11 de janeiro de 2007;356(2):125–34.
 40. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet.* 26 de julho de 2014;384(9940):319–28.
 41. Johnson PJ, Qin S, Park J-W, Poon RTP, Raoul J-L, Philip PA, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol.* 1º de outubro de 2013;31(28):3517–24.
 42. Cheng A-L, Kang Y-K, Lin D-Y, Park J-W, Kudo M, Qin S, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 10 de novembro de 2013;31(32):4067–75.
 43. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TRJ, Ross PJ, Santoro A, Carrilho FJ, et al. SEARCH: A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Sorafenib Plus Erlotinib in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol.* 20 de fevereiro de 2015;33(6):559–66.
 44. Cainap C, Qin S, Huang W-T, Chung IJ, Pan H, Cheng Y, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 10 de janeiro de 2015;33(2):172–9.
 45. Abou-Alfa GK, Johnson P, Knox JJ, Capanu M, Davidenko I, Lacava J, et al. Doxorubicin plus sorafenib vs doxorubicin alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma: a randomized trial. *JAMA.* 17 de novembro de 2010;304(19):2154–60.
 46. Assenat E, Pageaux G-P, Thézenas S, Peron J-M, Bécouarn Y, Seitz J-F, et al. Sorafenib alone vs. sorafenib plus GEMOX as 1st-line treatment for advanced HCC: the phase II randomised PRODIGE 10 trial. *British Journal of Cancer.* abril de 2019;120(9):896–902.
 47. Boige V, Raoul J-L, Pignon J-P, Bouché O, Blanc J-F, Dahan L, et al. Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma: FFCD 03-03 trial. *Br J Cancer.* 8 de outubro de 2007;97(7):862–7.
 48. Ikeda K, Kudo M, Kawazoe S, Osaki Y, Ikeda M, Okusaka T, et al. Phase 2 study of lenvatinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol.* abril de 2017;52(4):512–9.
 49. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Lenvima_Bula_ProfSaude_Final.pdf [Internet]. [citado 16 de fevereiro de 2019]. Disponível em: https://br.eisai.com/-/media/Files/BREisai/Lenvima_Bula_ProfSaude_Final.pdf?la=en

50. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 07 de 2017;389(10064):56–66.
51. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo B-Y, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 5 de julho de 2018;379(1):54–63.
52. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. fevereiro de 2019;20(2):282–96.
53. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 24 de junho de 2017;389(10088):2492–502.
54. Research C for DE and. FDA grants accelerated approval to nivolumab for HCC previously treated with sorafenib. FDA [Internet]. 9 de fevereiro de 2019 [citado 31 de julho de 2019]; Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-nivolumab-hcc-previously-treated-sorafenib>
55. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. julho de 2018;19(7):940–52.
56. Finn RS, Ryoo B-Y, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim H-Y, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 20 de maio de 2019;37(15_suppl):4004–4004.
57. Cyramza (ramucirumabe): nova indicação - Informações Técnicas - Anvisa [Internet]. [citado 31 de julho de 2019]. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/informacoes-tecnicas13?p_p_id=101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2&p_p_col_id=column-2&p_p_col_pos=1&p_p_col_count=2&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_groupId=219201&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_urlTitle=cyramza-ramucirumabe-nova-indicacao&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_assetEntryId=5519897&_101_INSTANCE_WvKKx2fhdjM2_type=content
58. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em Oncologia [Internet]. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolos_clinicos_diretrizes_terapeuticas_oncologia.pdf
59. AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde - 2018 [Internet]. 2018 [citado 15 de fevereiro de 2019]. Disponível

em:

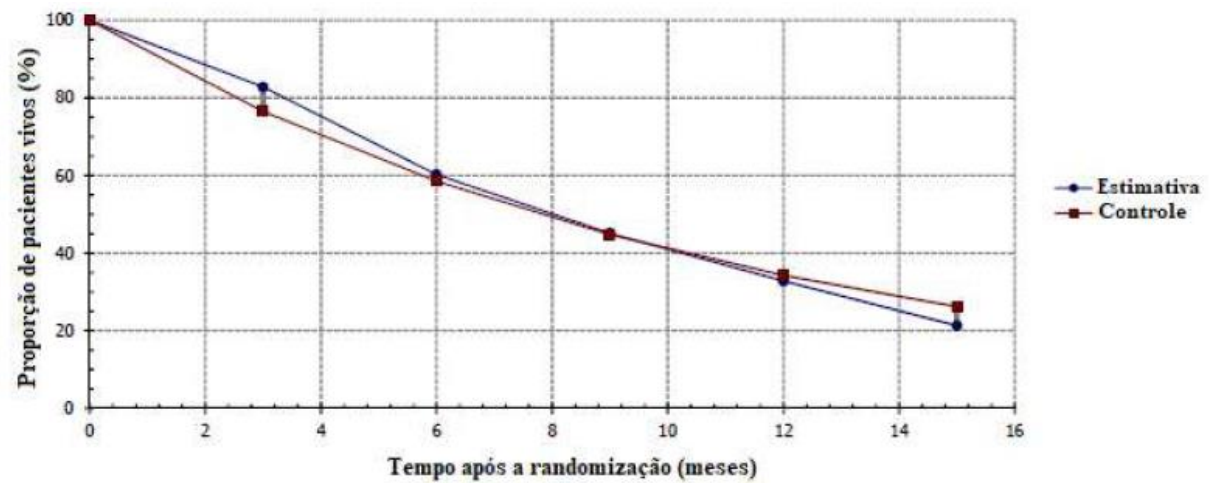
http://www.ans.gov.br/images/stories/Plano_de_saude_e_Operadoras/Area_do_consumidor/rol/2018/AnexoI_Rol-2018_Ok.pdf

60. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Addressing Cancer Drug Costs and Value - National Cancer Institute [Internet]. [citado 15 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.cancer.gov/news-events/cancer-currents-blog/2018/presidents-cancer-panel-drug-prices>
61. [VÍDEO] – Impacto econômico dos tratamentos do câncer [Internet]. Oncologia Brasil. 2018 [citado 31 de julho de 2019]. Disponível em: <https://www.oncologiabrasil.com.br/impacto-economico-dos-tratamentos-do-cancer/>
62. Novaes HMD. [From production to evaluation of health systems technologies: challenges for the 21st century]. *Rev Saude Publica*. agosto de 2006;40 Spec no.:133–40.
63. Moraz G, Garcez A da S, Assis EM de, Santos JP dos, Barcellos NT, Kroeff LR. Estudos de custo-efetividade em saúde no Brasil: uma revisão sistemática. *Ciênc saúde coletiva*. outubro de 2015;20:3211–29.
64. Tan-Torres Edejer T, Weltgesundheitsorganisation, organizadores. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Geneva: World Health Organization; 2003. 318 p.
65. Eichler H-G, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jönsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health*. outubro de 2004;7(5):518–28.
66. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating Cost-Effectiveness — The Curious Resilience of the \$50,000-per-QALY Threshold. *N Engl J Med*. 28 de agosto de 2014;371(9):796–7.
67. McCabe C, Claxton K, Culyer AJ. The NICE cost-effectiveness threshold: what it is and what that means. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):733–44.
68. Appleby J, Devlin N, Parkin D. NICE’s cost effectiveness threshold. *BMJ*. 23 de agosto de 2007;335(7616):358–9.
69. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE (OMS). WHO | Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches [Internet]. WHO. [citado 15 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/bulletin/volumes/93/2/14-138206/en/>
70. Dubois RW. Cost-effectiveness thresholds in the USA: are they coming? Are they already here? *J Comp Eff Res*. janeiro de 2016;5(1):9–12.
71. Paulden M. Recent amendments to NICE’s value-based assessment of health technologies: implicitly inequitable? *Exp Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 4 de maio de 2017;17(3):239–42.

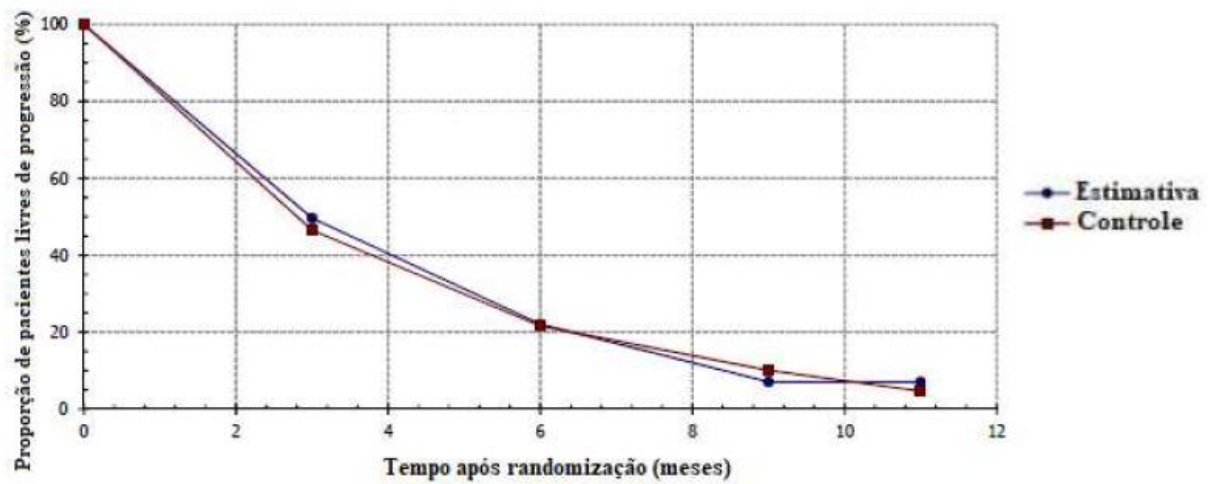
72. The National Institute for Health and Care Excellence (Constitution and Functions) and the Health and Social Care Information Centre (Functions) Regulations 2013 [Internet]. [citado 31 de julho de 2019]. Disponível em: <http://www.legislation.gov.uk/ukxi/2013/259/contents/made>
73. BRASIL. Decreto nº 7646 [Internet]. 7646 nov 21, 2011. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7646.htm
74. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. 2014. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliacao_economica.pdf
75. BANCO MUNDIAL. GDP per capita (current US\$) | Data [Internet]. [citado 15 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <https://data.worldbank.org/indicator/NY.GDP.PCAP.CD?locations=BR>
76. Carr BI, Carroll S, Muszbek N, Gondek K. Economic evaluation of sorafenib in unresectable hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* novembro de 2010;25(11):1739–46.
77. Zhang P, Yang Y, Wen F, He X, Tang R, Du Z, et al. Cost-effectiveness of sorafenib as a first-line treatment for advanced hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* julho de 2015;27(7):853–9.
78. Connock M, Round J, Bayliss S, Tubeuf S, Greenheld W, Moore D. Sorafenib for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma. *Health Technol Assess.* maio de 2010;14 Suppl 1:17–21.
79. Jankovic SM, Kostic M, Milovanovic J. Comparison Of Sorafenib Cost-Effectiveness And Budget Impact When Used For Advanced Hepatocellular Carcinoma In Two Neighbouring Balkan Countries. *Clin Ther.* 6 de outubro de 2016;38(10S):e16–7.
80. Cammà C, Cabibbo G, Petta S, Enea M, Iavarone M, Grieco A, et al. Cost-effectiveness of sorafenib treatment in field practice for patients with hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* março de 2013;57(3):1046–54.
81. Parikh ND, Marshall VD, Singal AG, Nathan H, Lok AS, Balkrishnan R, et al. Survival and cost-effectiveness of sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: An analysis of the SEER-Medicare database. *Hepatology.* 2017;65(1):122–33.
82. Muszbek N, Shah S, Carroll S, McDonald H, Dale P, Maroun J, et al. Economic evaluation of sorafenib in the treatment of hepatocellular carcinoma in Canada. *Curr Med Res Opin.* dezembro de 2008;24(12):3559–69.
83. Hamdy Elsisy G, Nada Y, Rashad N, Carapinha J. Cost-effectiveness of sorafenib versus best supportive care in advanced hepatocellular carcinoma in Egypt. *J Med Econ.* fevereiro de 2019;22(2):163–8.
88. Muszbek N, Vioix H, Munir U, Schiola A, Valderrama A, Teich V. PCN68 - Cost-effectiveness analysis of sorafenib versus best supportive care (BSC) in advanced

- hepatocellular carcinoma (AHCC): the private health care system perspective in brazil. *Value Health*. maio de 2010;13(3):A36.
85. Iavarone M, Cabibbo G, Piscaglia F, Zavaglia C, Grieco A, Villa E, et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. *Hepatology*. dezembro de 2011;54(6):2055–63.
 86. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Relatório de Recomendação: Sorafenibe para carcinoma hepatocelular (CHC) irresssecável ou avançado [Internet]. 2018 [citado 15 de fevereiro de 2019]. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2018/Relatorio_Sorafenibe_CHC_CP14_2018.pdf
 87. Medicamentos - Secretaria da Saúde - Governo do Estado de São Paulo [Internet]. [citado 31 de julho de 2019]. Disponível em: <http://saude.sp.gov.br/ses/perfil/cidadao/homepage/aceso-rapido/medicamentos>
 88. Tierney JF, Stewart LA, Gherzi D, Burdett S, Sydes MR. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis. *Trials* [Internet]. dezembro de 2007 [citado 24 de julho de 2019];8(1). Disponível em: <http://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/1745-6215-8-16>
 89. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 15 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
 90. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Listas de preços de medicamentos - Anvisa [Internet]. [citado 15 de fevereiro de 2019]. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
 91. Briggs A, Sculpher M. An Introduction to Markov Modelling for Economic Evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1º de abril de 1998;13(4):397–409.
 92. 4 Committee discussion | Sorafenib for treating advanced hepatocellular carcinoma | Guidance | NICE [Internet]. [citado 1º de agosto de 2019]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta474/chapter/4-Committee-discussion>
 93. Decreto nº 62.394, de 28 de dezembro de 2016 [Internet]. [citado 1º de agosto de 2019]. Disponível em: <http://www.al.sp.gov.br/leis/legislacao-do-estado/>

APÊNDICE 1 – GRÁFICO DE KAPLAN-MEIER CONSTRUÍDO A PARTIR DA CURVA DE SOBREVIVÊNCIA GLOBAL (SG) DO ESTUDO *SHARP* PARA ESTIMATIVA DE MORTE POR CICLO DE 3 MESES



**APÊNDICE 2 – GRÁFICO DE KAPLAN-MEIER CONSTRUÍDO A PARTIR DA
CURVA DE TEMPO PARA PROGRESSÃO RADIOLÓGICA DO ESTUDO *SHARP*
PARA ESTIMATIVA DE MORTE POR CICLO DE 3 MESES**



**ANEXO 1 – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO PARA A REVISTA
JOURNAL OF GLOBAL ONCOLOGY (JGO)**

06/08/2019

Editorial Manager®

Journal of Global Oncology®
An American Society of Clinical Oncology Journal



Role: Author

Username: raf

HOME LOGOUT HELP REGISTER UPDATE MY INFORMATION JOURNAL OVERVIEW
MAIN MENU CONTACT US SUBMIT A MANUSCRIPT INSTRUCTIONS FOR AUTHORS PRIVACY

Author's Decision

Thank you for approving "Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC)
Public Health Setting in Brazil: A Cost-Effectiveness Analysis".

[View Publication Charges](#)[Main Menu](#)**JGO.19.00246 - Submission Confirmation - [EMID:b5c552d7b2e9a5c7]**

Journal of Global Oncology <em@editorialmanager.com>
Responder a: Journal of Global Oncology <jgo@asco.org>
Para: Rafael Luis Moura Lima Carmo <rafajapanisch@gmail.com>

6 de agosto de 2019, 18:15

CC: "Andre Deeke Sasse" andre.sasse@sonhe.med.brq

Dear Mr. Carmo,

Your submission "Sorafenib for Advanced Hepatocellular Carcinoma (HCC) in the Public Health Setting in Brazil: A Cost-Effectiveness Analysis" has been received by Journal of Global Oncology and has been assigned the manuscript tracking number JGO.19.00246. Corresponding authors can check on the progress of this paper by logging on as an author at <https://www.editorialmanager.com/jgo-ascopubs/>.

Thank you for submitting your work to Journal of Global Oncology.

Sincerely,

Editorial Office
Journal of Global Oncology

Privacy Notice:

The contents of this electronic message, including any prior messages, files, or attachments transmitted with it, are CONFIDENTIAL and are intended solely for the use of the individual(s) to whom the message is addressed. This message may contain legally protected or privileged information. Do not read, copy, disclose or forward this message without authorization from the originator of this message. If you have received this message in error, please notify the sender immediately and delete all copies from your system.
(GEN4)

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/jgo-ascopubs/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

**ANEXO 2 - PÔSTER APRESENTADO E RESUMO PUBLICADO NO ANAL DO
CONGRESSO DE TUMORES GASTROINTESTINAIS DA SOCIEDADE EUROPEIA
DE ONCOLOGIA MÉDICA (ESMO-GI), WORLD CONGRESS ON
GASTROINTESTINAL CANCER (WCGIC), 03 A 06 DE JULHO DE 2019,
BARCELONA, ESPANHA**

Pôster: <https://www.oncnet.com/meeting-materials/world-congress-gastrointestinal-cancer/4082>

Resumo: Carmo RL, Sasse AD. Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the public health system in Brazil: a cost-effectiveness analysis. Ann Oncol. 2019;30(suppl 4). doi: 10.1093/annonc/mdz155.238

P – 239 Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma (HCC) in the public health setting in Brazil: a cost-effectiveness analysis

A Sasse¹, R Carmo²

¹CEVON - Centre for Evidence in Oncology - UNICAMP - State University of Campinas, Campinas, Brazil, ²SOnHe, Campinas, Brazil

Introduction: Hepatocellular carcinoma (HCC) has a high incidence and mortality worldwide. Until 2007, there were no drugs that could increase the overall survival in advanced HCC patients. Sorafenib remains the standard-of-care in first-line setting since then. The survival benefit of sorafenib is accompanied by its high cost. All over the world, there has been an increasing discussion on treatment costs and the sustainability of health care systems. In Brazil, the government health expenditures for the public health system have not been sufficient to ensure adequate service for the population and sorafenib is not available in this setting. Therefore, this study aimed to assess the cost-effectiveness of sorafenib for advanced HCC in the public health system in Brazil.

Methods: A systematic review of the literature was performed in order to identify the best evidence of sorafenib against placebo and/or best supportive care in advanced HCC. The search strategy retrieved 443 articles in Pubmed and EMBASE platforms and 441 were excluded after thorough analysis. The remaining two studies were SHARP trial and ASIA-PACIFIC trial. As the Brazilian population is more similar to the one of SHARP and also because this study is larger, it was selected for the analysis. The data on efficacy and safety were extracted. Cost of sorafenib and costs related to usual medical care were taken from governmental sources. After all the data were gathered, the analysis was performed with the software Treeage Pro Suite 2017 using the Markov model for simulating the possible health states of HCC patients (Sorafenib, best supportive care or death). The primary outcome was the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER). As the Brazilian government does not define a cost-effectiveness threshold, we used the OMS-suggested 3 times the Gross Domestic Product (GDP), that is, US\$29,464,23. The discount rate was set to 5% and the time horizon, 10 years. Afterwards, a sensitivity analysis was conducted to determine the most contributable factors to ICER value.

Results: The estimated effectiveness of sorafenib yielded a median overall survival of 14,4 months, while the best supportive care (BSC) group was 9,24 months, leading to an incremental effectiveness of 5,16 months. The average cost per patient who received sorafenib was US\$14,013,76, while the cost for BSC group was US\$447,10. The ICER was US\$31,793,21, which surpassed the threshold in 8%. In the sensitivity analysis, the most important factor that contributed to the ICER was the cost of sorafenib.

Conclusion: Sorafenib was not considered cost-effective for advanced HCC patients in the Brazilian public health system when compared to BSC. Nevertheless, the difference was small and the drug could be considered for incorporation in this setting after a price negotiation with the healthcare industry, once the latter has already offered a 26% discount in another study. Moreover, at this time, these advanced HCC patients have no treatment available for their disease.

ANEXO 3 – COMPROVANTE DE AUTORIZAÇÃO DE USO DE MATERIAL DE OUTRA AUTORIA NA AULA DE DEFESA

03/11/2019

Gmail - Request of use: SHARP trial



Rafael Luis Moura Lima do Carmo <rafajapanisch@gmail.com>

Request of use: SHARP trial

2 mensajes

Rafael Luis Moura Lima do Carmo <rafajapanisch@gmail.com>
Para: jmllovet@clinic.ub.es

14 de octubre de 2019, 10:36

Dear Dr. Llovet,

I am a master's student from Brazil at University of Campinas and I will defend my thesis regarding cost-effectiveness of sorafenib in the public health setting in Brazil.
I would like to request you the permission of use of the Kaplan Meier curves of overall survival and time to progression in my presentation.

Yours sincerely,

LLOVET, JOSEP M. (ICMDM) <JMLLOVET@clinic.cat>
Para: Rafael Luis Moura Lima do Carmo <rafajapanisch@gmail.com>
Cc: "FARRE, ARIADNA (IDIBAPS)" <AFARREC@clinic.cat>

14 de octubre de 2019, 22:28

No problem.

Josep M Llovet, MD, PhD
Professor of Medicine.
Director, Mount Sinai Liver Cancer Program.
Division of Liver Diseases,
Tisch Cancer Institute
Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York
e-mail: Josep.Llovet@mssm.edu <mailto:Josep.Llovet@mssm.edu>
Assistant: Melody Tam (melody.tam@mssm.edu <mailto:melody.tam@mssm.edu>)

Professor of Research-ICREA,
Director, Master in Translational Medicine, University of Barcelona.
Head, Translational research in Hepatic Oncology Group, Liver Unit, IDIBAPS.
Hospital Clínic Barcelona
University of Barcelona
e-mail: jmllovet@clinic.cat <mailto:jmllovet@clinic.cat>
Assistant: Ariadna Farre (afarrec@clinic.cat <mailto:afarrec@clinic.ub.es>)

De: Rafael Luis Moura Lima do Carmo [rafajapanisch@gmail.com]
Envíat el: diilluns, 14 / octubre / 2019 10:36
Per a: LLOVET, JOSEP M. (ICMDM)
Tema: Request of use: SHARP trial
[El texto citado está oculto]