

## **NOTA TÉCNICA DE MEDICAMENTO**

**22/09/2021**

Regorafenibe (Stivarga®) para tratamento de adenocarcinoma de colón sigmóide (CID10 C18.7)

### **I. ANÁLISE FARMACÊUTICA**

**1. O medicamento está registrado na ANVISA? ( ) Não ( X ) Sim**

Registro MS nº 1.7056.0108.

**2. Em caso de haver registro na ANVISA, quais são as indicações previstas na bula?**

Tratamento de pacientes adultos com:

- tumores estromais gastrintestinais (GIST) metastáticos ou não ressecáveis, que tenham progredido ou experimentaram intolerância ao tratamento prévio com imatinibe e sunitinibe.
- carcinoma hepatocelular (CHC) que tenham sido previamente tratados com sorafenibe.
- 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.

O regorafenibe é um inibidor multiquinase, um agente oral de desativação do tumor que bloqueia as multi proteínas quinases, inclusive quinases envolvidas na angiogênese tumoral (VEGFR1, -2, -3, TIE2), oncogênese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAFV600E), metástase (VEGFR3, PDGFR, FGFR) e imunidade tumoral (CSF1R). Particularmente, regorafenibe inibe KIT mutante, o maior promotor oncogênico em tumores estromais gastrintestinais e consequentemente, bloqueia a proliferação de células tumorais.

*Data de publicação da bula profissional no sítio da ANVISA: 06/04/2021.*

**3. Ainda em caso de haver registro na ANVISA, a prescrição está de acordo com as indicações da bula? ( ) Não ( X ) Sim**

**4. Existe medicamento genérico ou similar para o tratamento da enfermidade? Em caso positivo, qual(is)? ( X ) Não ( ) Sim, \_\_\_\_\_**

Trata-se de fabricante exclusivo: Stivarga® (BAYER S.A.).

**5. O medicamento está incluído na Relação Municipal de Medicamentos (REMUME), Relação Estadual de Medicamentos (RESME) ou na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)? Se sim, qual(is)?**

( X ) Não ( ) Sim, \_\_\_\_\_

**6. Há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT), no âmbito do SUS, para a doença que acomete o paciente? Em caso positivo, especificar qual é.**

( ) Não ( X ) Sim, \_\_\_\_\_

Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto  
Portaria SAS/MS nº 958, de 26 de setembro de 2014

I. CID 10 contemplados nesta DDT:

- C18 Neoplasia maligna do cólon;
- C18.0 Neoplasia maligna do ceco-válvula ileocecal;
- C18.1 Neoplasia maligna do apêndice (vermiforme);
- C18.2 Neoplasia maligna do cólon ascendente;
- C18.3 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) hepática(o);
- C18.4 Neoplasia maligna do cólon transverso;
- C18.5 Neoplasia maligna da flexura (ângulo) esplênica(o);
- C18.6 Neoplasia maligna do cólon descendente;
- **C18.7 Neoplasia maligna do cólon sigmoide—exclui junção retossigmoide;**
- C18.8 Neoplasia maligna do cólon com lesão invasiva;
- C18.9 Neoplasia maligna do cólon, não especificado.

II. OPÇÕES TERAPÊUTICAS

- CIRURGIA:

O tratamento padrão para o câncer de cólon localizado envolve a ressecção cirúrgica por via aberta do tumor primário e linfonodos regionais.

- QUIMIOTERAPIA – para o estágio clínico IV:

A quimioterapia paliativa está indicada para doentes com câncer colorretal recidivado inoperável ou com doença no estágio IV ao diagnóstico, a critério médico. Empregam-se esquemas terapêuticos baseados em fluoropirimidina, associada ou não a oxaliplatina, irinotecano, mitomicina C, bevacizumabe, cetuximabe ou panitumumabe, observando-se características clínicas do doente e condutas adotadas no hospital

O uso de quimioterapia paliativa contendo cetuximabe ou panitumumabe é de limitada aplicação prática, restrita a doentes com capacidade funcional 0 ou 1, em 3ª linha de quimioterapia, com expressão tumoral do gene KRAS conhecida. Quando usada, deve ser limitada aos doentes com tumores que apresentem expressão do gene KRAS natural, pois os doentes com tumores expressando KRAS mutado logram piores resultados terapêuticos com o uso deste medicamento.

A conduta geral recomendada neste estágio é a ressecção cirúrgica para lesões localmente recidivadas, lesões obstrutivas ou hemorrágicas, metástase pulmonar ou metástase hepática, como procedimento primário ou após quimioterapia paliativa regional ou sistêmica. Radioterapia paliativa, com finalidade antiálgica ou hemostática. Quimioterapia paliativa regional hepática ou sistêmica.

- RADIOTERAPIA - A radioterapia não é recomendada rotineiramente no tratamento pós-operatório de doentes com câncer de cólon. Há limitada evidência sugerindo que doentes selecionados poderiam ser beneficiados pela irradiação do leito tumoral em situações clínicas específicas (lesão T4, presença de perfuração ou obstrução intestinal e doença residual pós-operatória).

III. Procedimentos da tabela do SUS para a quimioterapia do câncer de cólon ou do reto:

**QUIMIOTERAPIA PALIATIVA – ADULTO**

03.04.02.001-0 -Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado -1ª linha  
03.04.02.002-8 -Quimioterapia do adenocarcinoma de cólon avançado -2ª linha  
03.04.02.009-5 -Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado -1ª linha  
03.04.02.010-9 -Quimioterapia do adenocarcinoma de reto avançado -2ª linha

**QUIMIOTERAPIA PRÉVIA (NEOADJUVANTE OU CITORREDUTORA) –ADULTO**

03.04.04.001-0 -Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (prévia)  
03.04.04.005-3 -Quimioterapia do carcinoma epidermoide de reto/canal anal/margem anal

**QUIMIOTERAPIA ADJUVANTE (PROFILÁTICA) –ADULTO**

03.04.05.002-4 -Quimioterapia de adenocarcinoma de cólon  
03.04.05.003-2 -Quimioterapia do adenocarcinoma de reto (adjuvante)

**QUIMIOTERAPIA -PROCEDIMENTOS ESPECIAIS**

03.04.08.004-7 -Quimioterapia intra-arterial  
03.04.08.006-3 -Quimioterapia intracavitária.

**7. Quais são os medicamentos disponibilizados pelo SUS para o tratamento da doença que acomete o paciente?**

A Política Nacional de Atenção Oncológica - Portaria GM/MS nº 874/2013 determina que os estabelecimentos de saúde habilitados como Unidade de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (UNACON) ou como Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) devem oferecer assistência especializada ao paciente com câncer, atuando nas modalidades: diagnóstico, cirurgia oncológica, radioterapia, quimioterapia (oncologia clínica, hematologia e oncologia pediátrica), medidas de suporte, reabilitação e cuidados paliativos.

Os medicamentos estão contemplados como procedimentos quimioterápicos no subsistema APAC - ONCO (autorização de procedimentos de alta complexidade) e estes procedimentos da tabela do SUS não fazem referência a qualquer medicamento, mas são aplicáveis às situações clínicas específicas para as quais terapias antineoplásicas medicamentosas são indicadas.

CACON e UNACON podem escolher, padronizar, adquirir e fornecer os medicamentos oncológicos registrando conforme o respectivo procedimento.

Já as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) em Oncologia são documentos baseados em evidência científica que visam nortear as melhores condutas na área da Oncologia. A principal diferença em relação aos PCDT é que, por conta do sistema diferenciado de financiamento dos procedimentos e tratamentos em oncologia, este documento não se restringe às tecnologias incorporadas no SUS, mas sim, ao que pode ser oferecido a este paciente, considerando o financiamento repassado aos centros de atenção e a autonomia destes na escolha da melhor opção para cada situação clínica.

O Ministério da Saúde optou por adquirir centralizadamente alguns medicamentos oncológicos, enviando-os às Secretarias de Estado da Saúde para posterior distribuição aos CACON e UNACON. São eles:

1) Mesilato de Imatinibe para a quimioterapia da Leucemia Mielóide Crônica, da Leucemia Linfoblástica Aguda Cromossoma Philadelphia Positivo de crianças e adolescentes e do Tumor do Estroma Gastrointestinal do adulto;

2) Dasatinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica, de transformação e blástica, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do nilotinibe e não houver possibilidade ou indicação de transplante de células-tronco hematopoéticas alogênico (TCTH-AL);

3) Nilotinibe, para controle da Leucemia Mieloide Crônica do Adulto nas fases crônica e de transformação, em doentes que apresentaram falha terapêutica ou intolerância ao uso do imatinibe ou do dasatinibe e não houver condições clínicas para TCTH-AL;

4) Trastuzumabe para a quimioterapia prévia do câncer de mama localmente avançado e câncer de mama inicial;

5) Rituximabe, para Linfoma não Hodgkin de grandes células B e linfoma folicular.

6) Dactinomicina, para tumor de Wilms, rhabdomyosarcoma, tumor de células germinativas, neoplasia trofoblástica gestacional e sarcoma de Ewing.

#### **8. O medicamento postulado foi submetido à análise da CONITEC? Em caso positivo, qual foi o parecer daquele órgão?**

Até o momento não consta solicitação de avaliação para incorporação deste medicamento por parte do laboratório fabricante ou outros.

#### **9. Qual o preço máximo do medicamento estabelecido pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)?**

Apresentação	PF (ICMS 18%)	PMVG (*) (ICMS 18%)	PMC
STIVARGA (BAYER) 40 MG COM 28 COMPRIMIDOS	R\$ 5.466,11	R\$ 4289,26	R\$ 7.282,54
STIVARGA (BAYER) 40 MG COM 84 COMPRIMIDOS	R\$ 16.398,34	R\$ 12.867,78	R\$ 21.847,65

*Listas atualizadas em 04/09/2021.*

*Nota: PF = preço de fábrica com alíquota de ICMS para o Paraná. PMVG = Preço Máximo de Venda ao Governo com alíquota de ICMS para o Paraná. PMC = Preço Máximo ao Consumidor. NC = não consta na lista CMED.*

*(\*) Preço Máximo de Venda ao Governo – PMVG é o resultado da aplicação do Coeficiente de Adequação de Preços (CAP) sobre o Preço Fábrica – PF [PF\* (1-CAP)]. O CAP, regulamentado pela Resolução nº.3, de 2 de março de 2011, é um desconto mínimo obrigatório a ser aplicado sempre que forem realizadas vendas de medicamentos constantes do rol anexo ao Comunicado 6/2013 ou para atender ordem judicial. Conforme o Comunicado nº 15/2018 o CAP é de 20,16%.*

Considerando a prescrição de 23/07/2021, deve ser utilizado o regorafenibe 40 mg continuamente por tempo indeterminado, até progressão da doença ou toxicidade.

Iniciar com dois comprimidos uma vez ao dia, por sete dias. Após passar para três comprimidos, uma vez ao dia, por mais sete dias e após tomar quatro comprimidos uma vez ao dia, por mais sete dias, depois pausar sete dias. O ciclo de tratamento tem 28 dias. Para cada ciclo são necessários 63 comprimidos.

Se considerado o valor do preço fábrica (PF) atual da lista CMED, o custo por comprimido é de R\$ 195,22, dessa forma o custo por ciclo será de R\$ 12.298,86. Em um ano serão 13 ciclos com custo de R\$ 159.885,18.

#### **10. Outras informações relevantes, a critério do órgão consultado.**

Consta no SISMEDEX<sup>1</sup> que o paciente recebe, desde 2018, medicamentos por meio do Programa Paraná Sem Dor da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Atualmente recebendo gabapentina 300 mg e codeína 30 mg comprimidos.

O guia para o manejo do câncer colorretal metastático (2021) do NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomenda como primeira linha de tratamento o uso de capecitabina (combinada ou não com 5-fluorouracil e ácido folínico), 5-fluorouracila com monitoramento plasmático de dose (My5-FU)<sup>2</sup>. A primeira linha com imunobiológicos traz como recomendações o pembrolizumabe (em casos específicos) e panitumumabe ou cetuximabe em combinação com os esquemas FOLFOX ou FOLFIRI, desde que haja desconto do laboratório. Como terapia alternativa ou subsequente recomenda trifluridina-tipiracil, nivolumabe com ipilimumabe desde que haja o desconto previsto do laboratório e na mesma condição o encorafenibe mais cetuximabe. Cetuximabe, bevacizumabe e panitumumabe em monoterapia ou combinados com quimioterapia não são recomendados nesta última linha de tratamento.

O relatório do regorafenibe para o tratamento do câncer colorretal metastático após tratamento de doença metastática (2015) não foi concluído porque nenhum envio de evidência científica da tecnologia (medicamento) foi recebido da Bayer. A empresa explicou que não havia embasamento de evidências para comparar regorafenibe com o cuidado padrão do Reino Unido. No entanto, a empresa esperava que um ensaio clínico em andamento fornecesse esses dados, e que o ensaio estava previsto para ser concluído em 2014. Sendo assim, o NICE não elaborou a recomendação sobre o uso regorafenibe neste caso. Não houve atualização deste relatório até o momento.

Importante salientar que Reino Unido possui sistema de saúde pública (NHS) mundialmente reconhecido como modelo de eficiência e o NICE tem papel determinante neste sucesso.

## **II. ANÁLISE DE ESPECIALISTA EM SAÚDE BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

### **Médicos e Farmacêuticos com formação em SBE**

Quais as evidências sobre o impacto da tecnologia (descrever quais os estudos – Medicina Baseada em Evidências – e referência bibliográfica), seus níveis de evidência e grau de recomendação de acordo com os estudos utilizados?

Com o objetivo de averiguar a melhor evidência científica para o caso em questão foi realizada uma busca de ensaios clínicos, revisões sistemáticas e meta-análises sobre a eficácia do regorafenibe no tratamento do adenocarcinoma de cólon metastático, conduzida por meio do PubMed em 17/09/2021. Os seguintes estudos foram considerados mais relevantes:

**a) Estudo REBECCA (2016):** um estudo de coorte (estudo de vida real) com dados de utilização do regorafenibe em um programa de uso compassivo projetado para avaliar a sobrevida global, segurança e fatores prognósticos potenciais em pacientes com câncer colorretal metastático refratário às terapias padrão. Foi realizado um acompanhamento de 16,5 meses (mediana) em 654 pacientes com pelo menos uma dose de regorafenibe. A sobrevida global

---

<sup>1</sup> SISMEDEX - O Sismedex é um Sistema para gerenciamento e operacionalização do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e elenco complementar da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Não constam nesse sistema os medicamentos disponibilizados pelas Secretarias Municipais de Saúde.

<sup>2</sup> Fonte: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg16/resources/fluorouracil-chemotherapy-the-my5fu-assay-for-guiding-dose-adjustment-pdf-1053633149125>

(SG)<sup>3</sup> média foi de 5,6 meses. A taxa de sobrevivência de 12 meses foi de 22%. Trinta e cinco por cento dos pacientes tinham pelo menos 3 linhas anteriores de tratamento para doença metastática e 15% tinham 5 linhas ou mais. Quase todos receberam oxaliplatina e irinotecano (99%), 92% com bevacizumabe anterior e 283/291 (97%) dos pacientes com tumores KRAS de tipo selvagem receberam terapia anti-EGFR anteriormente. A sobrevida livre de progressão (SLP)<sup>4</sup> mediana no estudo REBECCA foi de 2,9 meses. No estudo CORRECT, um ensaio clínico controlado, randomizado, multicêntrico e de fase 3, a SLP foi de 1,9 meses.

b) **GAO et al, 2020:** uma revisão sistemática com meta-análise em rede avaliou os resultados de sete ensaios clínicos randomizados sobre o tratamento do câncer colorretal metastático intratável. As opções de tratamento incluíram regorafenibe, trifluridina/tipiracil, e fruquintinibe. Foram avaliados os desfechos sobrevida global (SG) e a sobrevida livre de progressão (SLP) de pacientes que falharam no tratamento com oxaliplatina, irinotecano ou fluoropirimidina. Trifluridina / tipiracil e regorafenibe provaram ser superiores ao placebo, no que diz respeito à SG. Regorafenibe (80 mg) foi inferior a trifluridina / tipiracil, fruquintinibe e regorafenibe 160 mg para SG e SLP e, superior ao placebo. A meta-análise em rede demonstrou que a eficácia de trifluridina / tipiracil e fruquintinibe foi semelhante, e ambos os agentes foram superiores ao regorafenibe.

O profissional que atua em sua prática clínica baseando-se nas melhores evidências disponíveis está claramente minimizando as possibilidades de ocorrência de resultados indesejáveis, associado a um menor desperdício de recursos, contribuindo para a melhoria da qualidade da assistência oferecida e disponibilizando tratamento mais correto e ético.

Para cada situação clínica existe uma classificação hierárquica das provas científicas, que parte dos estudos publicados com maior nível de evidência, as revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos controlados (nível 1A). A evidência decresce passando por resultados de ensaios clínicos randomizados individuais (nível 1B), estudos de coorte, estudos de caso-controle, relato de casos, até o menor nível de evidência, a opinião de especialistas (nível 5). Para melhor compreensão vide o anexo I que traz os detalhes da classificação dos níveis de evidência científica, segundo o Centro Oxford de MBE, para Tratamento/Prevenção/Etiologia .

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADENIS A, DE LA FOUCHARDIERE C, PAULE B, BURTIN P, TOUGERON D, WALLET J, DOURTHE LM, ETIENNE PL, MINEUR L, CLISANT S, PHELIP JM, KRAMAR A, ANDRE T. 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. 2016 Jul 7;16:412. doi: 10.1186/s12885-016-2440-9. Erratum in: BMC Cancer. 2016 Jul 25;16(1):518. PMID: 27389564; PMCID: PMC4936193.

---

<sup>3</sup> Sobrevida global de câncer: Tempo transcorrido entre o diagnóstico de câncer e o óbito do paciente em razão desse câncer. Notas: i) É um conceito epidemiológico. ii) O câncer pode ter sido tratado ou não. Fonte: Glossário temático : controle de câncer / Ministério da Saúde. 2013.

<sup>4</sup> Sobrevida livre de progressão - SLP (Progression-Free Survival [PFS]): É o tempo entre a randomização e a progressão objetiva do tumor ou morte do paciente por qualquer causa.

BRASIL. CONITEC - Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. Tecnologias em avaliação. Disponível em: < <http://conitec.gov.br/tecnologias-em-avaliacao>>. Acesso em 17/09/2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Câncer de Cólon e Reto. 2014. Disponível em: < [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/ddt\\_Colorretal\\_\\_26092014.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/ddt_Colorretal__26092014.pdf)>. Acesso em 17/09/2021.

GAO Z, CAO C, BAO Y, FAN Y, CHEN G, FU P. Systematic Review and Meta-Analysis of Multitargeted Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Intractable Metastatic Colorectal Cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2020 Jan-Dec;19:1533033820943241. doi: 10.1177/1533033820943241. PMID: 32914703; PMCID: PMC7488883.

MERCIER J, VOUTSADAKIS IA. A Systematic Review and Meta-analysis of Retrospective Series of Regorafenib for Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *Anticancer Res*. 2017 Nov;37(11):5925-5934. doi: 10.21873/anticancer.12039. PMID: 29061771.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Managing metastatic colorectal cancer. 2021. Disponível em: < <https://pathways.nice.org.uk/pathways/colorectal-cancer#path=view%3A/pathways/colorectal-cancer/managing-metastatic-colorectal-cancer.xml&content=view-node%3Anodes-subsequent-or-alternative-therapy>> Acesso em: 17/09/2021.

NICE - National Institute for Health and Care Excellence. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal) Technology appraisal [TA334] Published: 25 February 2015. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/TA334>> Acesso em: 17/09/2021.

STIVARGA®. Regorafenibe. Comprimidos revestidos 40 mg. Fabricado por: Bayer AG Leverkusen–Alemanha. Importado por: Bayer S.A. São Paulo – SP. 2021.

**Núcleo de Apoio Técnico ao Judiciário da Universidade Estadual do Oeste do Paraná (Unioeste) - Indicação de Medicamentos e Evidência Científica**

Declaramos não possuir conflitos de interesse

## ANEXO I

Quadro 1 –Nível de Evidência Científica por “Oxford Centre for Evidence-based Medicine” para estudos sobre tratamento/prevenção/etiologia.

<b>Nível de Evidência Científica por Tipo de Estudo - “Oxford Centre for Evidence-based Medicine”</b>						
Grau de recomendação	Nível de evidência	Tratamento – Prevenção – Etiologia	Prognóstico	Diagnóstico	Diagnóstico Diferencial/ Prevalência de Sintomas	
<b>A</b>	<b>1A</b>	Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados	Revisão Sistemática de Coortes desde o início da doença. Critério Prognóstico validado em diversas populações.	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos nível 1. Critério Diagnóstico de estudos nível 1B, em diferentes centros clínicos.	Revisão sistemática de estudos de coorte (contemporânea ou prospectiva)	
	<b>1B</b>	Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito	Coorte desde o início da doença, com perda < 20%. Critério prognóstico validado em uma única população.	Coorte validada, com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico testado em um único centro clínico.	Estudo de coorte com poucas perdas	
	<b>1C</b>	Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada”	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	Sensibilidade e especificidade próximas de 100%	Série de casos do tipo “tudo ou nada”	
<b>B</b>	<b>2A</b>	Revisão Sistemática de Estudos de Coorte	Revisão Sistemática de coortes históricas (retrospectivas) ou de seguimento de casos não tratados de grupo controle de ensaio clínico randomizado	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >2	Revisão Sistemática de estudos sobre diagnóstico diferencial de nível >2	
	<b>2B</b>	Estudo de Coorte (incluindo Ensaio Clínico Randomizado de menor qualidade)	Estudo de coorte histórica, seguimento de pacientes não-tratados de grupo de controle de ensaio clínico randomizado. Critério Prognóstico derivado ou validado somente de amostras fragmentadas.	Coorte exploratória com bom padrão de referência. Critério Diagnóstico derivado ou validado em amostras fragmentadas ou banco de dados	Estudo de coorte histórica ou com seguimento de casos comprometido (número grande de perdas)	
	<b>2C</b>	Observação de resultados terapêuticos ( <i>outcomes research</i> ). Estudo Ecológico.	Observação de Evoluções Clínicas ( <i>outcomes research</i> )	-----	-----	Estudo Ecológico
	<b>3A</b>	Revisão Sistemática de Estudos Caso-Controle	-----	-----	Revisão Sistemática de estudos diagnósticos de nível >3B	Revisão Sistemática de estudos de nível >3B
	<b>3B</b>	Estudo Caso-Controle	-----	-----	Seleção não consecutiva de casos, ou padrão de referência aplicado de forma pouco consistente	Coorte com seleção não consecutiva de casos, ou população de estudo muito limitada
<b>C</b>	<b>4</b>	Relato de Casos (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade)	Série de casos (e coorte prognostica de menor qualidade)	Estudo de caso-controle ou padrão de referência pobre ou não independente	Série de casos, ou padrão de referência superado	
<b>D</b>	<b>5</b>	Opinião de especialistas desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais)				

Fonte: CONITEC. Disponível em: [http://conitec.gov.br/images/Artigos\\_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf](http://conitec.gov.br/images/Artigos_Publicacoes/Oxford-Centre-for-Evidence-Based-Medicine.pdf).