

**Dossiê ANS – LENVIMA® (lenvatinibe) em
combinação com everolimo para o tratamento de
carcinoma de células renais avançado após tratamento
prévio com terapia anti-angiogênica**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo
2019

Dr. Renan Orsati Clara

Análise de Custo-Efetividade – LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica

Análise de Custo-Efetividade apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação LENVIMA® (lenvatinibe) em combinação com everolimo para o tratamento de carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica. O presente dossiê respeita a política de transparência da SBOC.

São Paulo
2019

SUMÁRIO

Índice de Tabelas.....	4
Abreviaturas	5
1. SUMÁRIO executivo	7
2. Avaliação econômica	9
2.1. Revisão da literatura	9
2.1.1. Descrição dos Estudos Seleccionados	9
2.1.2. Agências de ATS	11
2.2. Análise econômica completa - métodos	13
2.2.1. Pergunta.....	13
2.2.2. População-alvo.....	14
2.2.3. Desenho de estudo.....	14
2.2.4. Perspectiva da análise.....	14
2.2.5. Comparadores.....	14
2.2.6. Taxa de desconto	15
2.2.7. Horizonte temporal	15
2.2.8. Tipo de análise econômica	16
2.2.9. Estrutura do modelo	17
2.2.10. Mensuração de parâmetros - eficácia	18
2.2.11. Mensuração de parâmetros – custo.....	20
2.2.12. Cálculo dos resultados	22
2.2.13. Robustez do modelo.....	23
2.2.14. Resultado da análise de sensibilidade probabilística	36
Referências	37

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – características.....	10
Tabela 2. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – resultados	10
Tabela 3. Metanálise em rede - comparação com everolimo.....	16
Tabela 4. Comparação indireta - SLP e SG	17
Tabela 5. Frequência de eventos adversos: lenvatinibe + everolimo e comparadores	19
Tabela 6. Utilities relacionados a cada estado de saúde	20
Tabela 7. Lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo: custo tratamento.....	21
Tabela 8. Nivolumabe: custo do tratamento	21
Tabela 9. Tensirolimo: custo do tratamento	21
Tabela 10. Everolimo: custo do tratamento	21
Tabela 11. Custo com manejo da doença - pacientes sem progressão e pós-progressão	22
Tabela 12. Eventos adversos: custo total	22
Tabela 13. Análise de sensibilidade determinística	24
Tabela 14. Custos totais da intervenção e de cada comparador	26
Tabela 15. Custos totais da intervenção e de cada comparador – cenário com desperdício.....	26
Tabela 16. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário com desperdício	28
Tabela 17. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário sem desperdício	30
Tabela 18. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário com desperdício	33
Tabela 19. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário sem desperdício.	35

ABREVIATURAS

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar

ATS: avaliação de tecnologias em saúde

BIA: análise de impacto orçamentário

BRL: real brasileiro

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos

CCR: carcinoma de células renais

CEA: análise de custo-efetividade

CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*

EMA: *European Medicines Agency*

EUR: Euro

FDA: *Food and Drugs Agency*

GBP: libras esterlinas

GDRP: *Government Drug Reimbursement Program*

HR: *hazard ratio*

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IC: intervalo de confiança

IL-2: interferon

INF: interferon

IRR: *independent radiological review*

mTOR: alvo da rapamicina em mamíferos (*mammalian target of rapamycin*).

NA: não aplicável

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*

OMS: Organização Mundial da Saúde

ORR: taxa de resposta global (*overall response rate*)

PBAC: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PDGF: fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*)

RECIST: *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*

RCEI: razão de custo-efetividade incremental

SBOC: Sociedade Brasileira de Oncologia

SG: sobrevida global

SLP: sobrevida livre de progressão

UCLA: Sistema Integrado da Universidade da Califórnia – Los Angeles

USD: dólares americanos

VEGF: fator de crescimento endotelial vascular

1. SUMÁRIO EXECUTIVO

ANÁLISE ECONÔMICA – CUSTO-EFETIVIDADE

- O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, quando comparado ao nivolumabe, tencirolimo ou everolimo.
- A população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, pacientes com CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica.
- O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil [6].
- Tencirolimo e nivolumabe foram considerados as melhores opções de comparadores para o cenário base da análise econômica. Ainda, optou-se por realizar uma análise de cenário incluindo o everolimo, visando a comparação de custos, uma vez que tal medicamento é um dos braços comparadores do ensaio clínico pivotal de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo.
- Assim, adotou-se um modelo de Markov com estrutura baseada em coorte, considerando três estados de saúde segundo a progressão da doença, que é considerada uma determinante chave na qualidade de vida de pacientes com CCR avançado. Foram considerados os seguintes estados de saúde: Sem progressão, em tratamento de segunda linha; Progressão após o tratamento; e Morte.
- De forma a simular adequadamente o curso natural do CCR avançado e o provável impacto do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo sobre o mesmo, foi selecionado um tempo horizonte de 20 anos. O modelo considerou custos do medicamento, administração, manejo de eventos adversos e manejo da doença.
- De forma a obter HRs de comparação entre lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e os comparadores nivolumabe e tencirolimo, foi realizada uma comparação indireta pelo método de Bucher [19, 20]. Os resultados obtidos foram os seguintes:

Comparação indireta - SLP e SG

Comparação	HR (IC 95%) - SG	HR (IC 95%) - SLP
Lenvatinibe + everolimo <i>versus</i> nivolumabe	0,75 (0,40-1,42)	0,455 (0,238-0,867)
Lenvatinibe + everolimo <i>versus</i> tensirolimo	0,873 (0,415-1,835)	0,261 (0,127-0,536)

IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

Os resultados significativos encontram-se em negrito.

Fonte: El Rassy *et al.*, 2017 ^[18]

- O modelo foi estruturado de forma similar ao utilizado pelo NICE na análise de recomendação de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo, para a indicação de interesse. Os estados de saúde incluídos no modelo do NICE foram doença pré-progressiva, progressão da doença e óbito. O horizonte temporal foi de 20 anos [3].
- Lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo demonstrou menor custo para o tratamento de CCR avançado quando comparado nivolumabe, e maior custo quando comparado ao tensirolimo. O custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, em relação ao nivolumabe, foi de -195.854,00 BRL, sendo o RCEI de -899.577 BRL/QALY. Por sua vez, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, comparado ao tensirolimo, foi de 58.107,00 BRL e o RCEI de 2.980.724,57 BRL/QALY.
- Análises de sensibilidade determinística e probabilística também foram desenvolvidas para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado. Tais análises demonstraram que os resultados da análise de custo-efetividade são robustos.

2. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

2.1. REVISÃO DA LITERATURA

A literatura foi revisada com o objetivo de analisar as avaliações econômicas investigando a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo para o tratamento de CCR. As bases pesquisadas foram *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD, da Universidade de York), Pubmed (*National Center for Biotechnology Information*), LILACS (Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde) e ISPOR *Scientific Presentations Database*. A busca por relatórios de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada nas agências internacionais *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC).

Foram incluídos estudos de avaliação econômica completa ou parcial, que considerassem o uso de lenvatinibe (Lenvima®) associado ao everolimo no tratamento de CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica. Também foram analisados os estudos que utilizassem nivolumabe, tensirolimo ou everolimo como comparador.

2.1.1. Descrição dos Estudos Seleccionados

No total, foram encontrados dois estudos que realizaram algum tipo de avaliação econômica para o lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para tratamento de CCR, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica. Esses estão disponíveis apenas sob forma de resumos. A Tabela 1 resume os principais parâmetros de cada um desses estudos, que serão analisados como possível base para desenvolvimento da análise econômica completa e parcial neste dossiê. Os resultados desses estudos estão resumidos na Tabela 2.

Tabela 1. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – características

Autor e país (perspectiva)	Análise	Comparador e indicação	Tipo de modelo	Tempo horizonte	Tipo de custos (ano)	Tipos e fonte de parâmetros de eficácia/segurança
Derkach <i>et al.</i> , 2018 Rússia* [1]	BIA	Lenvatinibe + everolimo vs nivolumabe para CCR pós terapia antiangiogênica	NR	NR	Custos diretos (tratamento, administração e eventos adversos)	NR
Doleh <i>et al.</i> , 2017 Estados Unidos [2]	CEA	Lenvatinibe + everolimo vs nivolumabe; everolimo; cabozantinibe e axitinibe para CCR pós terapia antiangiogênica	Modelos de Simulação de Eventos Discretos	NR	Custos diretos (tratamento, administração, manejo de eventos adversos e monitorização)	RCT Fase III: Checkmate 025 trial para nivolumabe e everolimo. Demais medicamentos: Metanálise em rede

CEA: análise de custo-efetividade; BIA: análise de impacto orçamentário; CCR: carcinoma de células renais

Tabela 2. Análises econômicas completas e parciais na literatura: lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, para tratamento de carcinoma de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica – resultados

Autor e país (perspectiva)	Comparador	Custo total	Desfecho
Derkach <i>et al.</i> , 2018 Rússia* [1]	Lenvatinibe + everolimo	4,3 mil EUR/ mês (Menos 12,56%)	NA
	Nivolumabe	7,6 mil EUR/ mês	-
Doleh <i>et al.</i> , 2017 Estados Unidos [2]	Lenvatinibe + everolimo	684.626 USD	5,1 anos de vida ganhos
	Nivolumabe	314.914 USD	4,2 anos de vida ganhos
	Everolimo	270.726 USD	2,8 anos de vida ganhos
	Cabozantinibe	324.251 USD	4,0 anos de vida ganhos
	Axitinibe	264.776 USD	3,2 anos de vida ganhos

NA: não aplicável

2.1.1.1. Derkach *et al.*, 2018 [1]

Derkach *et al.* realizaram uma comparação entre os custos do tratamento de CCR com lenvatinibe + everolimo ou nivolumabe. Adicionalmente, foi desenvolvida uma análise de impacto orçamentário referente à inclusão de lenvatinibe no programa de reembolso do governo da Rússia (*Government Drug Reimbursement Program*, GDRP).

O cálculo dos custos dos tratamentos com nivolumabe e everolimo baseou-se nos preços registrados para esses medicamentos, enquanto os custos com lenvatinibe foram baseados no preço proposto. Também foram considerados os custos de administração e de eventos adversos na análise de impacto orçamentário. Foram comparados o cenário em que 100% dos pacientes elegíveis seriam

tratados com nivolumabe e em que 60% e 40% dos pacientes seriam tratados com lenvatinibe + everolimo e nivolumabe, respectivamente.

O custo do tratamento com lenvatinibe + everolimo (apenas medicamento) foi de 33,1 mil EUR por paciente (4,3 mil EUR por mês). O resultado mensal do tratamento com a combinação foi considerado 20,9% menor em relação ao nivolumabe (7,6 mil EUR por mês). Na análise de impacto orçamentário, por sua vez, os custos de administração e de eventos adversos corresponderam a menos de 0,49% dos custos de tratamento.

A inclusão de lenvatinibe no GDRP da Rússia e sua introdução na prática clínica reduziu o orçamento para o tratamento de pacientes com CCR em 12,56%. Ainda, os resultados da análise de sensibilidade apresentaram-se estáveis até 49% de aumento no preço do lenvatinibe ou 21% de redução do preço do nivolumabe.

2.1.1.2. *Doleh et. al., 2017 [2]*

Doleh *et al.* realizaram uma análise de custo-efetividade para comparar sequências de tratamentos comumente utilizadas em pacientes com CCR nos Estados Unidos. Os autores desenvolveram um modelo de simulação de eventos discretos para estimar a sobrevida e os custos dessas sequências, que se iniciaram com pazopanibe ou sunitinibe, e foram seguidas por lenvatinibe + everolimo, everolimo, nivolumabe, cabozantinibe e axitinibe como agentes de segunda linha.

Os dados de eficácia para os medicamentos de primeira linha e de segurança de todos os tratamentos foram obtidos da literatura publicada; para nivolumabe e everolimo, os dados de eficácia foram obtidos do estudo CHECKMATE 025; e para lenvatinibe + everolimo, cabozantinibe e axitinibe, de uma metanálise em rede. Os custos/anos de vida ganho estimado pelo modelo foi de 684.626 USD/ 5,1 anos para a sequência de tratamento com lenvatinibe + everolimo; 314.914 USD/ 4,2 anos com nivolumabe e 270.726 USD/ 2,8 anos com everolimo.

2.1.2. Agências de ATS

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

Em janeiro de 2018, o NICE recomendou o uso de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo como uma opção terapêutica para pacientes adultos com CCR avançado, após uma terapia prévia VEGF, mediante as seguintes condições: pontuação de 0 ou 1 no *Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status*; fornecimento de lenvatinibe (Lenvima®) com o desconto acordado no esquema de acesso do paciente [3].

A agência concluiu que os comparadores relevantes para lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo foram axitinibe, nivolumabe e cabozantinibe. Devido à ausência de estudos de comparação direta entre lenvatinibe (Lenvima®) e axitinibe, nivolumabe ou cabozantinibe, foi realizada uma comparação indireta por meio de uma metanálise em rede. A metanálise incluiu os ensaios clínicos randomizados HOPE 205 (lenvatinibe [Lenvima®] + everolimo *versus* everolimo), CHECKMATE-025 (nivolumabe *versus* everolimo) e METEOR (lenvatinibe [Lenvima®] + everolimo, nivolumabe e cabozantinibe *versus* everolimo) [3]. **A agência observou que a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo foi considerada mais eficaz e menos onerosa quando comparada a nivolumabe e cabozantinibe. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo encontrou-se entre 20.000 GBP e 30.000 GBP por ano de vida ajustado pela qualidade, quando comparado com axitinibe [3].**

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

A CADTH publicou, em novembro de 2018, uma recomendação inicial não indicando o reembolso do lenvatinibe (Lenvima®), em combinação com everolimo como uma opção para o tratamento de CCR de células claras avançado ou metastático, após terapia prévia com VEGF [4].

Essa recomendação inicial foi tomada mediante a ausência de dados robustos na comparação entre lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e everolimo em monoterapia, principalmente referentes a desfechos relevantes como SG, SLP e qualidade de vida. A agência percebeu alto nível de incerteza em torno da magnitude dos benefícios de SLP e SG, dadas as limitações nas evidências do estudo clínico de fase II disponível, HOPE-205 [4]. Devido à existência de outras opções terapêuticas para o tratamento de progressão após terapia com VEGF, o CADTH levantou incertezas acerca da combinação configurar uma necessidade médica não atendida. O processo de avaliação está em andamento e o relatório de recomendação final ainda não foi publicado.

2.1.2.3. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*

Em novembro de 2017 a PBAC não recomendou a combinação lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo para o tratamento de CCR de células claras em estágio IV, após o tratamento de primeira linha com inibidor de tirosina quinase. A justificativa da agência foi que tanto a necessidade médica quanto o posicionamento no fluxograma de tratamento não estavam bem estabelecidos. Ainda, não foi possível a realização do cálculo de custo-efetividade do lenvatinibe (Lenvima®), uma vez que a ausência de posicionamento no fluxo de tratamento não possibilitou o estabelecimento de comparadores [5].

A indicação da combinação foi alterada em sua ressubmissão, realizada em março de 2018, para o tratamento de pacientes adultos com CCR de células claras em estágio IV, após o uso de inibidor de tirosina quinase, em pacientes impossibilitados de seguir o tratamento com nivolumabe, ou que descontinuaram o mesmo devido à ausência de resposta ou à presença de eventos adversos.

Como resultado da comparação indireta com cabozantinibe (considerado pelo PBAC como o comparador mais apropriado), o tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo foi considerado numericamente superior e não inferior, de forma significativa, para o desfecho de SLP. Entretanto, agência manteve a decisão de não recomendar lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo para a indicação em questão argumentando a existência de limitações metodológicas no estudo clínico que avaliou este tratamento [5]. Porém, é preciso ter em mente que as diferenças entre os mercados (por exemplo, cabozantinibe não está disponível no nosso mercado), e também que o mesmo estudo foi considerado suficiente para a recomendação pela NICE.

2.2. ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA - MÉTODOS

2.2.1. Pergunta

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento de CCR após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, quando comparado ao nivolumabe, tensirolimo ou everolimo. A seguinte pergunta de pesquisa orientou esta análise:

Da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil e considerando custos e efeitos em saúde, os lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo são preferíveis à(s) alternativa(s) nivolumabe, tensirolimo ou everolimo, atualmente disponíveis no sistema para tratamento de CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica?

Nesta análise econômica, os objetivos específicos são:

- Determinar os comparadores relevantes para os lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo sob a perspectiva considerada;
- Determinar o tipo de análise econômica completa mais adequada;

- Calcular a diferença de custos ou custo-efetividade incremental do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo comparado ao(s) comparador(es).

2.2.2. População-alvo

A população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, pacientes com CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica.

2.2.3. Desenho de estudo

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil [6].

2.2.4. Perspectiva da análise

O modelo considera a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

2.2.5. Comparadores

Uma vez que lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo é indicado para o tratamento de CCR avançado, após tratamento prévio com terapia antiangiogênica, outros possíveis comparadores existentes nessa indicação e na perspectiva considerada foram levantados através de uma busca na literatura.

Entre os estudos recuperados, foram identificadas diretrizes clínicas que descrevem os padrões nacionais recomendados para o tratamento da indicação de interesse: Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais de 2014 [7], voltado ao sistema público brasileiro, e diretriz clínica da Sociedade Brasileira de Oncologia (SBOC) de 2017 [8].

Segundo a diretriz clínica do sistema público brasileiro ([7], a quimioterapia de CCR deve ser preferencialmente realizada com antiangiogênicos (ex.: sunitinibe, sorafenibe, pazopanibe e bevacizumabe) ou inibidores da via de sinalização mTOR (ex.: everolimo ou tensiolimo), entretanto não foi fornecido um fluxograma de tratamento. Considerando o tratamento em segunda linha, a SBOC [8] recomenda o uso de nivolumabe, axitinibe e everolimo para tratamento de CCR do tipo células claras.

Assumiu-se que todas as opções terapêuticas presentes nas diretrizes clínicas brasileiras, que apresentassem administração intravenosa e que fossem voltadas ao tratamento da indicação de interesse, tenham reembolso pelo sistema privado. Em relação aos quimioterápicos com administração oral, as diretrizes clínicas recomendam o uso de everolimo, pazopanibe e sorafenibe. Nesse cenário, pazopanibe é coberto pelo Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) para o tratamento em primeira linha de casos metastáticos (fora da indicação de interesse), enquanto everolimo e sorafenibe não apresentam reembolso pelo sistema privado.

Com relação aos comparadores, optou-se por excluir everolimo, sorafenibe e axitinibe, uma vez que não estão listados no Rol da ANS. Da mesma forma, também foram excluídos pazopanibe, sunitinibe e bevacizumabe, pois, apesar de configurarem no Rol, são utilizados em primeira linha de tratamento, enquanto a combinação de lenvatinibe (Lenvima®) e everolimo é utilizada em segunda linha.

Desta forma, **tensirolimo e nivolumabe** foram considerados as melhores opções de comparadores para o cenário base da análise econômica. Ainda, optou-se por realizar uma análise de cenário incluindo o **everolimo**, visando a comparação de custos, uma vez que tal medicamento é um dos braços comparadores do ensaio clínico pivotal de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo.

2.2.6. Taxa de desconto

A taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a diretriz brasileira de desenvolvimento de análises econômicas completas.

2.2.7. Horizonte temporal

De forma a simular adequadamente o curso natural do CCR avançado e o provável impacto do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo sobre o mesmo, foi selecionado um tempo horizonte de 20 anos.

Embora avaliação de custo-efetividade publicada por Doleh *et al.* 2017 [2] não especifique o tempo horizonte utilizado, a avaliação publicada pelo NICE contemplava um tempo horizonte de 20 anos [3]. Vale ressaltar que outras análises em CCR realizadas pelo NICE consideraram um tempo horizonte de 10 anos, e outras avaliações econômicas completas consideraram até 30 anos como horizonte temporal [9-11].

Os ciclos considerados têm duração de uma semana, o que está em linha com outros modelos publicados de CCR [3, 12-14]. Dado a duração curta dos ciclos, não foi realizada correção de meio-ciclo [15].

2.2.8. Tipo de análise econômica

Com base nos resultados da revisão sistemática de eficácia e segurança e da revisão de literatura de efetividade, foi selecionado o tipo de análise econômica completa que permitiu refletir a comparação dos resultados em saúde e da diferença de custo do lenvatinibe (Lenvima®) combinado com everolimo, em relação aos comparadores.

O estudo *head-to-head* disponível para lenvatinibe (Lenvima®) utiliza o comparador everolimo [16, 17]. Assim, como não foram identificados estudos de comparação direta com os comparadores nivolumabe e tensirolimo, foram considerados dados de uma metanálise em rede.

A metanálise em rede publicada por El Rassy *et al.* em 2017 realizou a comparação de todas as opções de tratamento para CCR em segunda linha com everolimo, incluindo a combinação de lenvatinibe (Lenvima®) com everolimo, nivolumabe e tensirolimo [18]. HRs de comparação de nivolumabe e tensirolimo contra everolimo foram obtidos, assim como o HR de lenvatinibe (Lenvima®) com everolimo (Tabela 3).

Tabela 3. Metanálise em rede - comparação com everolimo

Comparação <i>versus</i> everolimo	HR (IC 95%) - SG	HR (IC 95%) - SLP
Lenvatinibe + everolimo	0,55 (0,30-1,00)	0,40 (0,21-0,75)
Nivolumabe	0,73 (0,60-0,89)	0,88 (0,79-0,98)
Tensirolimo	0,63 (0,41-0,98)	1,53 (1,1-2,14)

SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; IC: intervalo de confiança

Os resultados significativos encontram-se em negrito

Fonte: El Rassy *et al.*, 2017 ^[18]

De forma a obter HRs de comparação entre lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e os comparadores nivolumabe e tensirolimo, foi realizada uma comparação indireta pelo método de Bucher [19, 20]. De acordo com este método, a seguinte fórmula pode ser aplicada aos HRs de forma a obter o HR do lenvatinibe (Lenvima®) com everolimo contra os comparadores:

$$\ln(HR[CA]) = \ln(HR[CB]) - \ln(HR[AB])$$

HR – *hazard ratio*
 C - lenvatinibe (Lenvima®) com everolimo
 A (nivolumabe ou tensiolimo)
 B (everolimo)
 Fonte: [19, 20].

Os *HRs* obtidos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Comparação indireta - SLP e SG

Comparação	HR (IC 95%) - SG	HR (IC 95%) - SLP
Lenvatinibe + everolimo <i>versus</i> nivolumabe	0,75 (0,40-1,42)	0,455 (0,238-0,867)
Lenvatinibe + everolimo <i>versus</i> tensiolimo	0,873 (0,415-1,835)	0,261 (0,127-0,536)

IC: intervalo de confiança; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global

Os resultados significativos encontram-se em negrito.

Fonte: El Rassy *et al.*, 2017 [18]

Assim, tendo em conta o benefício clínico significativo de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo contra os comparadores considerados, foi desenvolvida uma análise de custo-utilidade/custo-efetividade, em que os resultados são representados sob a forma de custo incremental por ano de vida ganho ajustado à qualidade de vida (QALY).

2.2.9. Estrutura do modelo

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel®. O tipo de modelagem considera coortes, pois não é necessária a simulação da interação entre covariáveis ou o impacto de fatores de risco individuais sob os desfechos, o que aumentaria a complexidade do modelo. Além disso, na indicação simulada, a interação entre os indivíduos não é relevante para o curso da doença. Por esse motivo, um modelo estático foi preferido em relação ao dinâmico [21].

Assim, adotou-se um modelo de Markov com estrutura baseada em coorte, considerando três estados de saúde segundo a progressão da doença, que é considerada uma determinante chave na qualidade de vida de pacientes com CCR avançado. Foram considerados os seguintes estados de saúde:

- Sem progressão, em tratamento de segunda linha;
- Progressão após o tratamento; e
- Morte.

A Figura 1 representa visualmente esse tipo de modelo. Esses estados de saúde foram modelados ao longo do tempo a partir das curvas de SG e de SLP, obtidas a partir dos estudos das alternativas estudadas.

Figura 1. Estrutura do Modelo de Markov



Tal estruturação permitiu que a coorte de pacientes se movimentasse entre os três estados previamente citados. Os pacientes poderiam vir a óbito a partir de qualquer estado de saúde, sendo que “morte” foi considerada um estado absorvente. Assumiu-se que: os pacientes não poderiam migrar do estado de progressão da doença após o tratamento para o estado de doença livre de progressão; que os pacientes que não progrediram continuaram sob tratamento; e que os pacientes após progressão não estavam mais em tratamento em primeira linha.

O modelo foi estruturado de forma similar ao utilizado pelo NICE na análise de recomendação de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo, para a indicação de interesse. Os estados de saúde incluídos no modelo do NICE foram doença pré-progredida, progressão da doença e óbito, sendo o horizonte temporal de 20 anos [3].

2.2.10. Mensuração de parâmetros - eficácia

Os dados de eficácia, efetividade, uso de recursos e custos foram obtidos a partir da revisão sistemática de literatura descrita, assim como adicionais pesquisas na literatura.

O tempo em cada um dos três estados foi determinado pelas probabilidades de transição entre os estados. Tais probabilidades basais foram informadas por dados de sobrevida obtidos a partir de curvas de Kaplan-Meier digitalizadas para SLP e SG, relacionadas ao tratamento com everolimo em monoterapia no estudo de Motzer *et al.* [16].

Devido à ausência de comparações diretas entre a intervenção e os comparadores (nivolumabe ou tensiolimo), os HRs de SLP e SG para o tratamento de segunda linha de CCR avançado foram obtidos a partir de uma metanálise em rede conduzida por El Rassy *et al.* Os resultados relataram HRs para a terapia combinada com lenvatinibe (Lenvima®) e everolimo,

nivolumabe e tensirolimo, quando comparados com everolimo e, portanto, everolimo foi selecionado como base para as probabilidades de transição. Para derivar as probabilidades de transição de progressão e morte para esses regimes terapêuticos, as HRs foram aplicadas aos dados de sobrevida digitalizados para o braço de everolimo do estudo conduzido por Motzer *et al.* [16].

2.2.10.1. Sobrevida livre de progressão e sobrevida global

A mortalidade considerada foi determinada a partir do dado de SG do estudo clínico. Ainda, foi traduzida pela transição para o estado de saúde “morte” no modelo de Markov.

2.2.10.2. Eventos adversos.

Para obter as probabilidades de transição para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, foram utilizadas curvas de sobrevida digitalizadas a partir do estudo clínico pivotal [16, 17]. De forma conservadora, assumiu-se uma distribuição linear após o tempo de seguimento do estudo [22]. Foram utilizados dados da metanálise de rede publicada por El Rassy, *et al.*, a partir da qual foi realizada uma comparação indireta, conforme método Bucher. Para o cenário com comparação contra everolimo, foi utilizado o HR publicado no estudo de comparação direta [16, 17].

Em todas as comparações, os HRs foram aplicados às respectivas curvas de sobrevida do lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo [22]. Para comparações em que não foi encontrada significância estatística, ou seja, em que o IC do resultado de HR cruza o número zero, foi assumido um valor 1, utilizando as mesmas curvas de sobrevida do lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo.

Os eventos adversos considerados no estudo estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Frequência de eventos adversos: lenvatinibe + everolimo e comparadores

Eventos adversos (Grau 3-4; ≥5%)	Lenvatinibe + everolimo	Nivolumabe	Tensirolimo	Everolimo
Hipertensão	14,0%	NR	NR	2,0%
Diarreia	20,0%	1,0%	2,0%	2,0%
Fadiga	14,0%	2,0%	6,0%	2,0%
Vômito	8,0%	NR	2,0%	0,0%
Anemia	8,0%	2,0%	9,0%	12,0%
Náusea	6,0%	<0,01	2,0%	0,0%
Diminuição do apetite	6,0%	<0,01	1,0%	0,0%
Hipertrigliceridemia	8,0%	0,0%	3,0%	8,0%
Constipação	37,0%	NR	0,0%	0,0%
Dispneia	2,0%	1,0%	5,0%	8,0%
Hiperglicemia	0,0%	1,0%	8,0%	8,0%

NR: não reportado pelo estudo.

Fontes: Motzer *et al.* para a combinação de lenvatinibe e everolimo e para everolimo em monoterapia [16]; CHECKMATE-025 para o nivolumabe [23]; INTORSECT [24] para o tensirolimo.

2.2.10.3. Qualidade de vida – utilities

O tempo de vida em cada comparador foi ajustado à qualidade de vida utilizando dados de utilidade (*utility*). Esses dados foram aplicados a cada estado de saúde.

Foram buscados dados de qualidade de vida na literatura, uma vez que os estudos conduzidos por Motzer *et al.* [16] e os estudos CHECKMATE-025 [23] e INTORSECT [24] não forneciam os dados de utilidade de interesse. Desta forma, tais valores de utilidade foram obtidos a partir de um estudo de custo-efetividade de dois inibidores de tirosina quinase do receptor VEGF, para o tratamento de CCR avançado [25]. A Tabela 6 apresenta os dados de *utility* utilizados na análise.

Tabela 6. Utilities relacionados a cada estado de saúde

Estado de saúde	Dado de <i>utility</i>	Fonte
Sem progressão, em tratamento de 2ª linha	0,69	Petrou <i>et al.</i> 2014 [25]
Progressão após o tratamento	0,61	Petrou <i>et al.</i> 2014 [25]
Morte	0	-

2.2.11. Mensuração de parâmetros – custo

De forma a estimar o custo do tratamento com lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo, comparado com nivolumabe, tensirolimo e everolimo, foram considerados apenas custos diretos. Esses incluíram o uso de recursos farmacológicos e médicos relacionados ao tratamento, manejo da doença (pré-progressão e pós-progressão) e manejo de eventos adversos.

Os recursos utilizados para o tratamento, procedimentos e exames foram estimados por um médico oncologista ativo no sistema suplementar. O custo de cada recurso foi determinado a partir de preços lista publicados. Quando não disponíveis, foi realizado *micro-costing* e o oncologista e uma enfermeira especialista estimaram os recursos materiais utilizados.

Os recursos utilizados considerados na análise foram medicamentos e custos de administração; procedimentos; exames; materiais; atos médicos; e taxas aplicáveis.

2.2.11.1. Uso de recursos médicos – custo do tratamento

Para todos os cálculos, a dose e posologia foram obtidas a partir das respectivas bulas. No caso do nivolumabe, a dose média de cada ciclo foi estimada considerando a massa corpórea média de 67,18 kg, referente a um brasileiro adulto (≥ 18 anos), obtido de fontes do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) [26].

Foram utilizados os preços de fábrica, com cálculo de 18% de ICMS, apresentados na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), com atualização de

outubro de 2018. Para medicamentos com várias apresentações disponíveis, considerou-se média do preço CMED 18% ICMS.

Para os medicamentos com administração por via endovenosa, foram incluídos os custos de aquisição dos fármacos, acrescidos dos custos relativos à infusão, punção e taxas de atendimento médico para administração dos medicamentos. Os materiais para infusão e punção foram estimados a partir das recomendações nas bulas e utilizando os preços a partir da Tabela SIMPRO, atualização de agosto 2018. As taxas médicas para o planejamento do primeiro dia de tratamento e dias subsequentes, assim como taxa ambulatorial, foram obtidas a partir da tabela da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM).

A Tabela 7 apresenta os custos relacionados à droga e à administração do lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo, assim como para cada comparador. Em relação ao nivolumabe, os custos foram calculados considerando um cenário com desperdício de medicamento ao final do tratamento (cenário base) e outro sem desperdício (análise de cenário). Optou-se por tal abordagem para refletir o fato do tratamento de um brasileiro adulto não utilizar quantidade inteira de ampolas de nivolumabe, acarretando no descarte do material não utilizado, uma vez que a bula recomenda a não reutilização de ampolas previamente abertas.

Tabela 7. Lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo: custo tratamento

Ciclo	Custo das drogas	Materiais	Taxas	Total
1 e seguintes	4.408,01 BRL	-	-	4.408,01 BRL

Tabela 8. Nivolumabe: custo do tratamento

Ciclo	Custo da droga		Materiais	Taxas	Total	
	<i>Desperdício</i>	<i>Sem desperdício</i>			<i>Desperdício</i>	<i>Sem desperdício</i>
1	9.671,36 BRL	8.121,52 BRL	1.033,89 BRL	164,50 BRL	10.869,74 BRL	9.319,90 BRL
2 e seguintes	9.671,36 BRL	8.121,52 BRL	1.033,89 BRL	41,50 BRL	10.746,74 BRL	9.196,90 BRL

Tabela 9. Tensirolimo: custo do tratamento

Ciclo	Custo da droga	Custo pré-medicação (Difenidramina)	Materiais	Taxas	Total
1	3.365,19 BRL	14,86 BRL	1.198,28 BRL	164,50 BRL	4.742,64 BRL
2 e seguintes	3.365,19 BRL	14,86 BRL	1.198,28 BRL	R\$ 41,50 BRL	4.619,64 BRL

Tabela 10. Everolimo: custo do tratamento

Ciclo	Custo da droga	Materiais	Taxas	Total
1 e seguintes	2.097,22 BRL	-	-	2.097,22 BRL

2.2.11.2. Custo do manejo da doença

O custo de tratamento sem a progressão da doença considerou a terapia e a administração relacionadas à intervenção e aos comparadores, uma vez que se assumiu que o tratamento seria interrompido após a progressão da doença. Por sua vez, o custo de tratamento em pós-progressão foi calculado utilizando apenas os custos de cuidados paliativos. O uso de recursos de pós-progressão, relacionado ao manejo da doença, foi estimado por um oncologista e enfermeira especialista.

A Tabela 11 apresenta os custos de manejo da doença pré-progressão e pós-progressão, considerados os mesmos para a intervenção e para cada um dos comparadores.

Tabela 11. Custo com manejo da doença - pacientes sem progressão e pós-progressão

Estado de saúde	Custo total
Sem progressão, em tratamento de 2ª linha	1.630,01 BRL
Progressão após o tratamento	4.307,14 BRL

2.2.11.3. Custo de eventos adversos

Para cada evento adverso, um médico especialista estimou o uso de recursos para tratá-lo durante um ciclo de uma semana. A Tabela 12 apresenta tais custos, que foram considerados os mesmos para a intervenção e para cada um dos comparadores.

Tabela 12. Eventos adversos: custo total

Eventos adversos (Grau 3-4; ≥5%)	Custo total
Hipertensão	0,00 BRL
Diarreia	63,70 BRL
Fadiga	0,00 BRL
Vômito	1.401,53 BRL
Anemia	184,27 BRL
Náusea	80,95 BRL
Diminuição do apetite	27,50 BRL
Hipertrigliceridemia	22,28 BRL
Constipação	53,16 BRL
Dispneia	693,04 BRL
Hiperglicemia	58,74 BRL

2.2.12. Cálculo dos resultados

Foi realizada uma simulação com os pacientes em cada ciclo no tempo horizonte e atribuídos os custos em cada ciclo. Os resultados de custo são calculados por estado de saúde (progressão e pós-progressão), assim como custo total para cada comparador.

Os benefícios em saúde são medidos em termos de diferença de anos de vida. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de taxa de custo-efetividade incremental (RCEI).

Equação 2. Cálculo de RCEI

$$ICER = \frac{\text{Custo total (lenvatinib + everolimo)} - \text{custo total (comparador)}}{\text{anos de vida (lenvatinib + everolimo)} - \text{anos de vida (comparador)}}$$

2.2.13. Robustez do modelo

2.2.13.1. Análise de sensibilidade

2.2.13.2. Análise de sensibilidade de cenários

Os resultados são apresentados para os seguintes cenários alternativos:

- Everolimo monoterapia como comparador: embora não coberto pelo Rol de Procedimentos, este é o comparador direto no estudo clínico pivotal conduzido por Motzer *et al.* [16]. Por este motivo, foi realizada uma análise de cenários com esse comparador.
- Cenário considerando não desperdício no uso do medicamento nivolumabe.

2.2.13.3. Análise de sensibilidade determinística

Para os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística, foram consideradas variações de 20% como valores máximos e mínimos a serem testados. Os resultados foram apresentados sob forma de gráfico de tornado. A Tabela 13 apresenta os valores mínimos e máximos considerados na análise.

Tabela 13. Análise de sensibilidade determinística

Parâmetro	Mínimo	Máximo
Tamanho amostral	39	87
Horizonte temporal	0,04	0,06
Número total de ciclos	0,04	0,06
Idade	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Taxa de desconto de custos	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Taxa de desconto de desfechos	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Transições do Lenvatinibe	Ver os <i>inputs</i> clínicos	Ver os <i>inputs</i> clínicos
Transições do Nivolumabe	1,14	3,33
Transições do Everolimo	1,00	1,00
Transições de Tensirolimo	1,00	1,00
SG <i>HR</i> lenv+evero vs everolimo	1,47	4,17
SG <i>HR</i> lenv+evero vs nivolumabe	1,15	4,20
SG <i>HR</i> lenv+evero vs tensirolimo	1,87	7,87
SLP <i>HR</i> lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	0,65	1,43
SLP <i>HR</i> lenv+evero vs nivolumabe	0,65	1,43
SLP <i>HR</i> lenv+evero vs. tensirolimo	0,65	1,43
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	0,65	1,43
HR de persistência com Lenvatinibe: doença progredida	0,65	1,43
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	0,65	1,43
HR de persistência com Nivolumabe: doença progredida	0,65	1,43
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	0,65	1,43
HR de persistência com Everolimo: doença progredida	2852,63	6296,42
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	0,00	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença progredida	0,00	0,00
Custo de Lenvatinibe por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (BRL) - indução	5255,82	11600,81
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (BRL) - manutenção	775,53	1711,78
Adesão ao Lenvatinibe	695,93	1536,08
Custo de Nivolumabe por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (BRL) - indução	1357,20	2995,65
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (BRL) - manutenção	0,00	0,00
Adesão ao Nivolumabe	0,00	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Everolimo (BRL) - indução	2182,46	4817,19
Custos de administração por ciclo com Everolimo (BRL) - manutenção	881,92	1946,59
Adesão ao Everolimo	802,32	1770,90
Custo de Tensirolimo por ciclo (BRL)	80%	100%
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (BRL) - indução	0,00	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (BRL) - manutenção	0,00	0,00
Adesão ao Tensirolimo	960,55	2120,16
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	960,55	2120,16
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	960,55	2120,16
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	960,55	2120,16
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	960,55	2120,16
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	960,55	2120,16
Custo total de doença progredida com Everolimo	97,66	215,55
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	6,56	14,49
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	55,97	123,54
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	53,35	117,77
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	0,39	0,92
Custo total de eventos adversos com Everolimo	0,36	0,83
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	0,14	0,01
<i>Utility</i> : doença livre de progressão	0,01	0,01
<i>Utility</i> : doença progredida	0,05	0,01
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Lenvatinibe	0,03	0,01
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Nivolumabe	39	87
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Everolimo	0,04	0,06
<i>Disutility</i> total por eventos adversos com Tensirolimo	0,04	0,06

2.2.13.4. *Análise de sensibilidade probabilística*

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade de lenvatinibe (Lenvima®) em combinação com everolimo ser custo-efetivo quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada um dos parâmetros mais sensíveis do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo, a partir das distribuições definidas, e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-utilidade. A incerteza dos pontos determinísticos dos parâmetros de custo foi modelada utilizando distribuições gama, enquanto a incerteza da porcentagem de adesão, de *utilities* e de *disutilities* foi definida através de distribuições beta. Por fim, utilizou-se a distribuição de Dirichlet para o cálculo das incertezas das matrizes de transição no modelo.

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-utilidade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza. O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disponibilidade a pagar), a qual mostra a probabilidade de custo-efetividade perante um determinado limiar de disposição a pagar.

2.2.13.5. *Premissas e limitações*

- Os custos de eventos adversos e de *utilities* foram aplicados no primeiro ciclo do modelo utilizando a estratégia *one off-cost*. Foi utilizada tal abordagem para aproximar o impacto total dos eventos adversos, frente à limitação de ausência de dados de distribuição de eventos adversos ao longo do seguimento dos estudos utilizados. De forma a detalhar este parâmetro dependentemente do tempo, são necessários dados adicionais para o lenvatinibe (Lenvima®) combinado com everolimo, que permitam a realização de sua comparação a outras alternativas terapêuticas.
- O uso de dados de comparações indiretas em modelos de avaliação econômica (devido à ausência de estudos de comparação direta) é uma estratégia aceita por agências de avaliação de tecnologia em saúde como [19]. Visando contornar tal limitação, foram realizadas análises de sensibilidade (determinística e probabilística) e de cenário, na qual everolimo foi considerado um comparador elegível.
- Assumiu-se uma distribuição linear para as curvas de SG e SLP após tempo de seguimento do estudo clínico - uma abordagem mais conservadora. Na prática, pode acontecer que as curvas sejam mais longas nos grupos de tratamento. Para maior precisão dos dados, é necessária a geração de dados adicionais.

2.2.13.6. *Resultados*

Cenários base sem desperdício

Os custos totais de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e de cada comparador estão representados na Tabela 14. No horizonte temporal considerado, o custo do tratamento total foi de 174.969,00 BRL para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, de 299.809,00 BRL para nivolumabe e de 236.017,00 BRL para tensirolimo.

Tabela 14. Custos totais da intervenção e de cada comparador

Medicamento	Custos totais (BRL)
Lenvatinibe + everolimo	294.984,00
Nivolumabe	306.838,00
Tensirolimo	236.692,00

Assim, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo em relação ao nivolumabe foi de -11.854,00 BRL, sendo o RCEI de -53.843,33 BRL/QALY incremental, enquanto o custo incremental comparado ao tensirolimo foi de 58.292,00 BRL, com RCEI de 2.990.187,05 BRL/QALY.

Cenários base com desperdício

Os custos totais de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e de cada comparador estão representados na Tabela 15. No horizonte temporal considerado, o custo do tratamento total foi de 294.984,00 BRL para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, de 490.838,00 BRL para nivolumabe e de 236.877,00 BRL para tensirolimo.

Assim, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, em relação ao nivolumabe, foi de -195.854,00 BRL, sendo o RCEI de -899.577 BRL/QALY. Por sua vez, o custo incremental de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo, comparado ao tensirolimo, foi de 58.107,00 BRL, sendo o RCEI de 2.980.724,57 BRL/QALY.

Tabela 15. Custos totais da intervenção e de cada comparador – cenário com desperdício.

Medicamento	Custos totais (BRL)
Lenvatinibe + everolimo	294.984,00
Nivolumabe	490.838,00
Tensirolimo	236.877,00

Análise de cenário com everolimo

No tempo horizonte considerado, o custo do tratamento total foi de 294.984,00 BRL para lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo e de 145.126,00 BRL para everolimo (análise de cenário). Assim, o custo incremental foi de 34.085,00 BRL, com RCEI de 149.858,08 BRL/QALY incremental.

Resultado da análise de sensibilidade determinística

Considerando o nivolumabe como comparador, no cenário base com desperdício, a análise de sensibilidade determinística evidenciou um RCEI de 202.459,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o custo do nivolumabe por ciclo (BRL), o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP e o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL) (Figura 2).

Figura 2. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade: cenário nivolumabe com desperdício

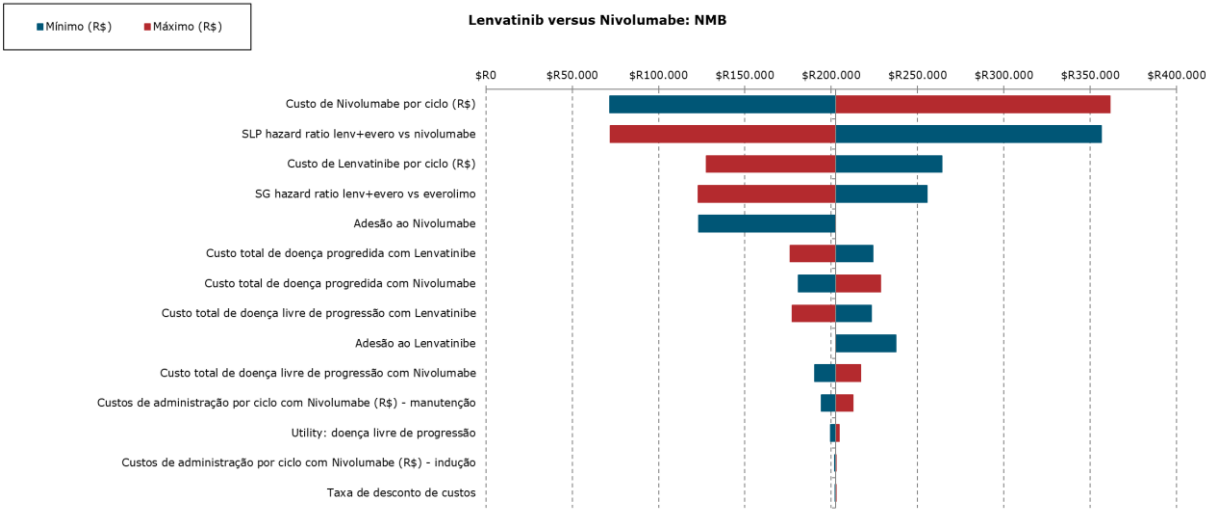


Tabela 16. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário com desperdício

Parâmetro	Mínimo (BRL)	Máximo (BRL)	Diferença (BRL)
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	71.602,04	361.335,45	289.733,41
SLP hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	356.304,56	71.963,54	284.341,03
Custo de Lenvatinibe por ciclo (R\$)	264.144,50	127.566,69	136.577,81
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	255.420,95	122.891,68	132.529,27
Adesão ao Nivolumabe	123.315,35	202.459,45	79.144,10
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	224.036,14	176.262,87	47.773,26
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	181.029,01	228.478,48	47.449,47
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	223.230,32	177.241,23	45.989,09
Adesão ao Lenvatinibe	237.423,08	202.459,45	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	190.409,65	217.089,30	26.679,65
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - manutenção	194.108,66	212.598,28	18.489,62
Utility: doença livre de progressão	199.601,65	204.647,83	5.046,18
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - indução	202.036,60	202.972,85	936,25
Taxa de desconto de custos	202.143,66	202.768,49	624,83
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	202.377,13	202.559,41	182,28
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	202.512,70	202.394,81	117,90
Taxa de desconto de desfechos	202.515,41	202.404,74	110,66
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinibe	202.506,92	202.584,37	77,45
Utility: doença progredida	202.419,35	202.495,08	75,73
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	202.456,37	202.456,49	0,12
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	202.459,45	202.459,45	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
SLP hazard ratio lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - indução	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - manutenção	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - indução	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - manutenção	202.459,45	202.459,45	0,00
Adesão ao Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - indução	202.459,45	202.459,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - manutenção	202.459,45	202.459,45	0,00
Adesão ao Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	202.459,45	202.459,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	202.459,45	202.459,45	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lev+evero: lenvatinibe + everolimo

Considerando o nivolumabe como comparador, no cenário base sem desperdício, a análise de sensibilidade determinística resultou em um RCEI de 18.459,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP, o custo do nivolumabe por ciclo (BRL) e o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL) (Figura 3).

Figura 3. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade – cenário nivolumabe sem desperdício

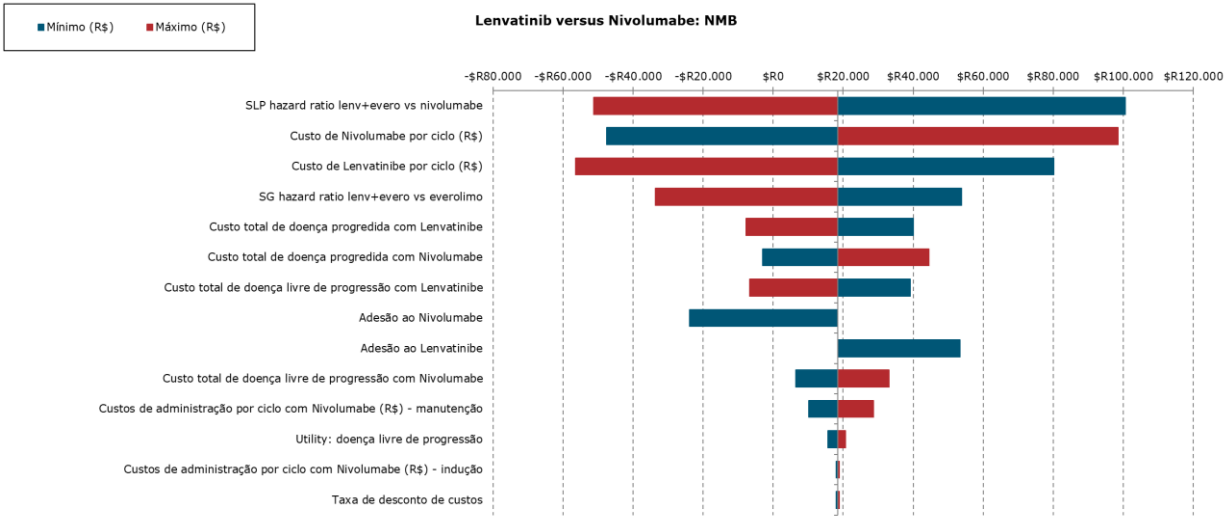


Tabela 17. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo: nivolumabe como comparador; cenário sem desperdício

Parâmetro	Mínimo (BRL)	Máximo (BRL)	Diferença (BRL)
SLP hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	100.598,04	-51.212,92	151.810,96
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	-47.473,07	98.509,11	145.982,18
Custo de Lenvatinibe por ciclo (R\$)	80.144,49	-56.433,32	136.577,81
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	53.877,39	-33.570,48	87.447,87
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	40.036,12	-7.737,14	47.773,26
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	-2.971,00	44.478,47	47.449,47
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	39.230,30	-6.758,79	45.989,09
Adesão ao Nivolumabe	-23.884,66	18.459,44	42.344,10
Adesão ao Lenvatinibe	53.423,06	18.459,44	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	6.409,64	33.089,29	26.679,65
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - manutenção	10.108,65	28.598,26	18.489,62
Utility: doença livre de progressão	15.601,63	20.647,81	5.046,18
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - indução	18.036,58	18.972,83	936,25
Taxa de desconto de custos	18.044,12	18.866,12	822,00
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	18.377,11	18.559,39	182,28
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	18.512,69	18.394,79	117,90
Taxa de desconto de desfechos	18.515,39	18.404,73	110,66
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinibe	18.506,91	18.584,35	77,45
Utility: doença progredida	18.419,34	18.495,06	75,73
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	18.456,35	18.456,47	0,12
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	18.459,44	18.459,44	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
SLP hazard ratio lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - indução	18.459,44	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - manutenção	18.459,44	18.459,44	0,00

Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - indução	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - manutenção	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Adesão ao Everolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - indução	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - manutenção	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Adesão ao Tensirolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	18.459,4 4	18.459,44	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lev+evero: lenvatinibe + everolimo

Considerando o tensirolimo como comparador, no cenário base com desperdício, a análise de sensibilidade determinística evidenciou um RCEI de -57.522,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL), o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP e o custo do tensirolimo por ciclo (BRL) (Figura 4).

Figura 4. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade: cenário tensirolimo com desperdício

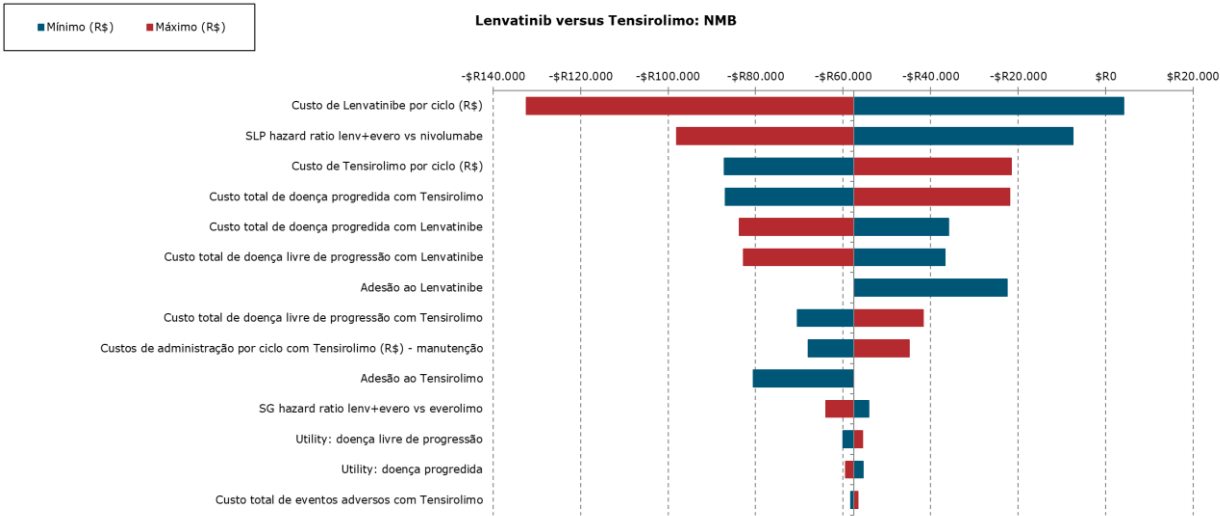


Tabela 18. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário com desperdício

Parâmetro	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)	Diferença (R\$)
Custo de Lenvatinibe por ciclo (R\$)	4.162,60	-132.415,21	136.577,81
SLP hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	-7.489,60	-98.018,48	90.528,88
Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	-87.130,99	-21.574,26	65.556,73
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	-86.867,23	-21.894,50	64.972,73
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	-35.945,76	-83.719,03	47.773,26
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	-36.751,58	-82.740,67	45.989,09
Adesão ao Lenvatinibe	-22.558,82	-57.522,45	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	-70.525,21	-41.735,59	28.789,63
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - manutenção	-67.945,77	-44.867,33	23.078,45
Adesão ao Tensirolimo	-80.485,42	-57.522,45	22.962,97
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	-54.133,31	-63.992,41	9.859,10
Utility: doença livre de progressão	-60.067,97	-55.573,20	4.494,77
Utility: doença progredida	-55.392,34	-59.414,85	4.022,51
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	-58.244,70	-56.645,55	1.599,15
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - indução	-58.003,31	-56.938,63	1.064,68
Taxa de desconto de custos	-57.746,81	-57.302,34	444,47
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	-57.469,20	-57.587,09	117,90
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinibe	-57.474,98	-57.397,53	77,45
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	-57.533,43	-57.547,63	14,20
Taxa de desconto de desfechos	-57.520,05	-57.524,80	4,76
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
SLP hazard ratio lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - indução	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - manutenção	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - indução	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - manutenção	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Adesão ao Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - indução	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - manutenção	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Adesão ao Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	-57.522,45	-57.522,45	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	-57.522,45	-57.522,45	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lev+evero: lenvatinibe + everolimo

Considerando o tensirolimo como comparador, no cenário base sem desperdício, a análise de sensibilidade determinística resultou em um RCEI de -57.707,00 BRL/QALY. Os parâmetros mais sensíveis foram o custo do lenvatinibe (Lenvima®) por ciclo (BRL), o HR de lenvatinibe (Lenvima®) + everolimo *versus* nivolumabe para o desfecho de SLP e o custo total de doença progredida com tensirolimo.

Figura 5. Análise de Sensibilidade Determinística – Custo-utilidade – cenário tensirolimo sem desperdício

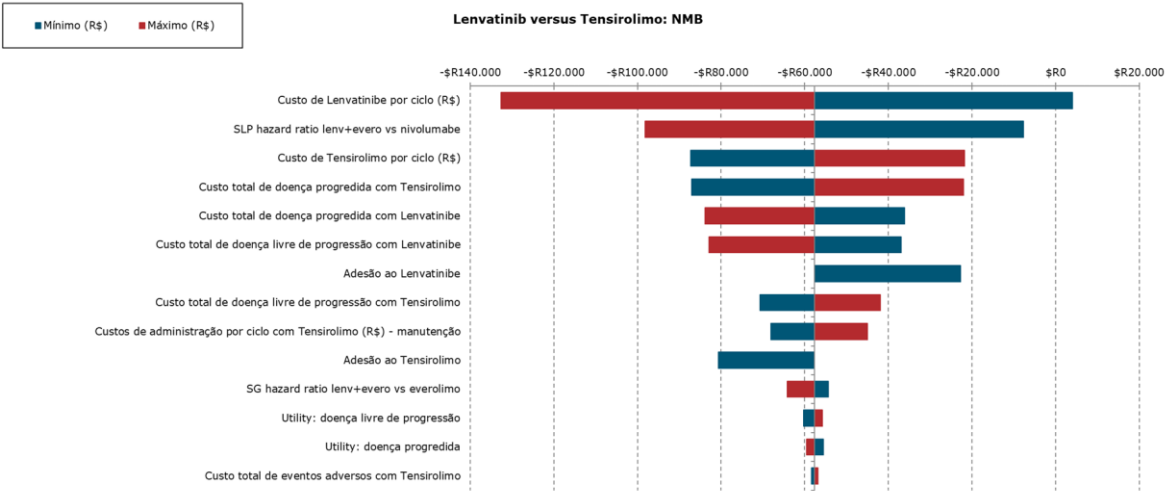


Tabela 19. Parâmetros analisados na análise de sensibilidade determinística do modelo – tensirolimo como comparador; cenário sem desperdício.

Parâmetro	Mínimo (BRL)	Máximo (BRL)	Diferença (BRL)
Custo de Lenvatinibe por ciclo (R\$)	3.978,14	-132.599,67	136.577,81
SLP hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	-7.753,91	-98.138,32	90.384,41
Custo de Tensirolimo por ciclo (R\$)	-87.250,37	-21.837,75	65.412,62
Custo total de doença progredida com Tensirolimo	-87.051,69	-22.078,96	64.972,73
Custo total de doença progredida com Lenvatinibe	-36.130,23	-83.903,49	47.773,26
Custo total de doença livre de progressão com Lenvatinibe	-36.936,05	-82.925,14	45.989,09
Adesão ao Lenvatinibe	-22.743,29	-57.706,91	34.963,62
Custo total de doença livre de progressão com Tensirolimo	-70.709,68	-41.920,05	28.789,63
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - manutenção	-68.130,24	-45.051,79	23.078,45
Adesão ao Tensirolimo	-80.632,99	-57.706,91	22.926,08
SG hazard ratio lenv+evero vs everolimo	-54.323,19	-64.166,55	9.843,37
Utility: doença livre de progressão	-60.252,44	-55.757,66	4.494,77
Utility: doença progredida	-55.576,81	-59.599,32	4.022,51
Custo total de eventos adversos com Tensirolimo	-58.429,16	-56.830,01	1.599,15
Custos de administração por ciclo com Tensirolimo (R\$) - indução	-58.187,77	-57.123,09	1.064,68
Taxa de desconto de custos	-57.931,40	-57.486,68	444,72
Custo total de eventos adversos com Lenvatinibe	-57.653,66	-57.771,56	117,90
Disutility total por eventos adversos com Lenvatinibe	-57.659,44	-57.582,00	77,45
Disutility total por eventos adversos com Tensirolimo	-57.717,90	-57.732,10	14,20
Taxa de desconto de desfechos	-57.704,51	-57.709,27	4,76
SG hazard ratio lenv+evero vs nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
SG hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
SLP hazard ratio lenvatinibe + everolimo vs. Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
SLP hazard ratio lenv+evero vs tensirolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Lenvatinibe: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Nivolumabe: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Everolimo: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
HR de persistência com Tensirolimo: doença livre de progressão	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - indução	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Lenvatinibe (R\$) - manutenção	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo de Nivolumabe por ciclo (R\$)	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - indução	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Nivolumabe (R\$) - manutenção	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Adesão ao Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo de Everolimo por ciclo (R\$)	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - indução	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custos de administração por ciclo com Everolimo (R\$) - manutenção	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Adesão ao Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença progredida com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença livre de progressão com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de doença progredida com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de eventos adversos com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Custo total de eventos adversos com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Disutility total por eventos adversos com Nivolumabe	-57.706,91	-57.706,91	0,00
Disutility total por eventos adversos com Everolimo	-57.706,91	-57.706,91	0,00

HR: hazard ratio; SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; BRL: real brasileiro; lenv+ever: lenvatinibe + everolimo

2.2.14. Resultado da análise de sensibilidade probabilística

Uma análise de sensibilidade probabilística foi desenvolvida a fim de avaliar a robustez do modelo e probabilidade de custo – efetividade. Os resultados da análise são mostrados nas Figuras 6 e 7. Um limiar de disposição de 30.000,00 BRL foi utilizado.

Figura 6. Avaliação da análise de custo-efetividade – cenário sem desperdício.

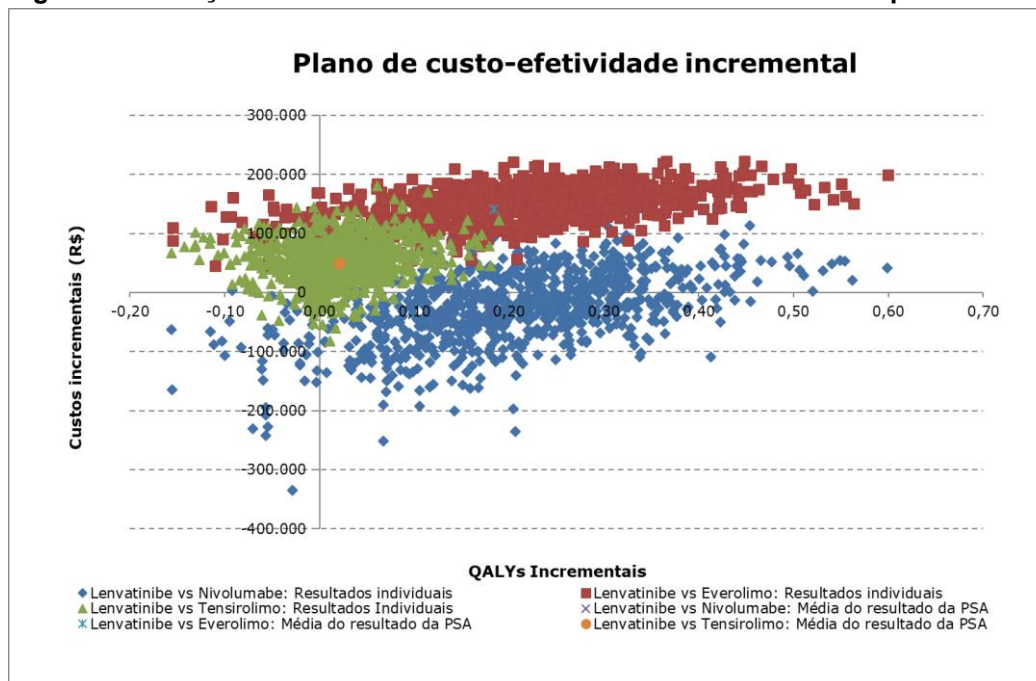
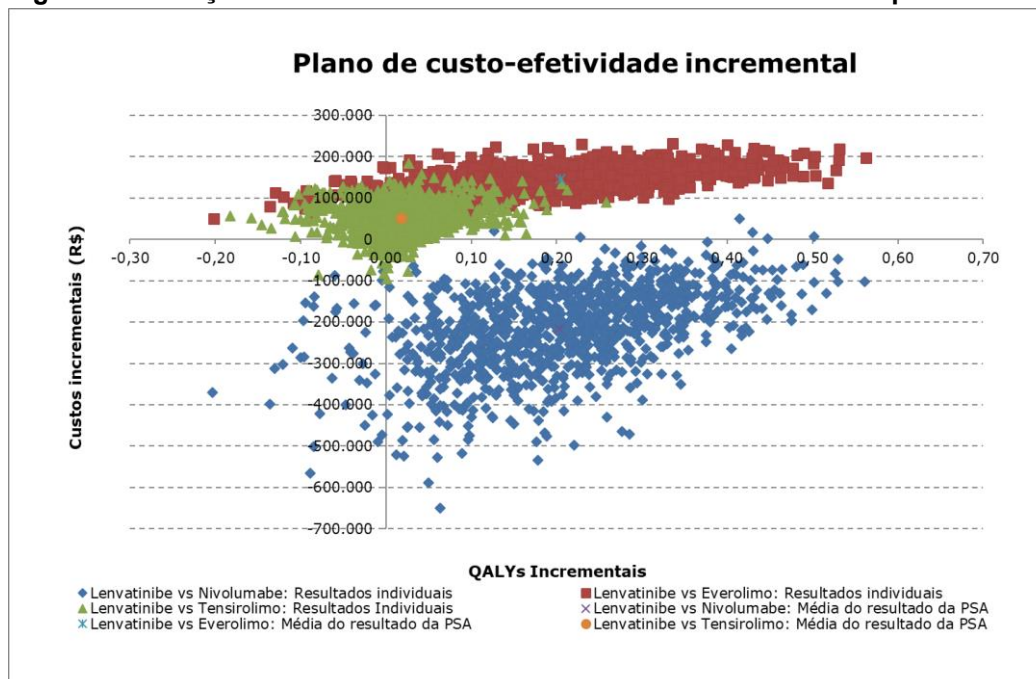


Figura 7. Avaliação da análise de custo-efetividade – cenário com desperdício



REFERÊNCIAS

1. Derkach EV, Abashin SY. The evaluation of the economic efficeincy of lenvatinib in combinatoin with everolimus in Russian patients with disseminated renal cell carcinoma. ISPOR Europe 2018. 2018 (PCN92).
2. Doleh Y, Deniz B, Ambavane A, Rao S, Pagé V, Michaelson MD. The evaluation of the economic efficeincy of lenvatinib in combination with everolimus in Russian patients with disseminated renal cell carcinoma. ISPOR 22nd Annual International Meeting. 2017;PUK19.
3. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Lenvatinib with everolimus for previously treated advanced renal cell carcinoma - Technology appraisal guidance [TA498]. In: NHS, editor. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta498/>; Health Do; 2018.
4. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health CADTH. Search Approved Drug Products: Lenvatinib - Initial recommendation. In: pERC, editor. <https://www.cadth.ca/search?keywords=Lenvatinib>; Health Do; 2018.
5. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee PBAC. Lenvatinib: Capsule 4 mg (as mesilate), Capsule 10 mg (as mesilate); Lenvima® - March 2018. In: PBS, editor. <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product - JKL>; Health Do; 2018.
6. Vianna CMM, Caetano R, Ugá MA. Diretrizes metodológicas para estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. Brasília: Ministério da Saúde. 2009.
7. Ministério da Saúde. Carcinoma de células renais. 2018.
8. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica SBOC. Recomendações para o Tratamento do Câncer Renal. 2017.
9. Meng J, Lister J, Vataire A-L, Casciano R, Dinét J. Cost-effectiveness comparison of cabozantinib with everolimus, axitinib, and nivolumab in the treatment of advanced renal cell carcinoma following the failure of prior therapy in England. ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR. 2018;10:243.
10. Lister J, Vataire A, Amzal B, Dinét J, Meng J, Karcher H, et al. The Comparative Cost-Effectiveness of Cabozantinib, Everolimus and Axitinib in Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) After Failure of Prior Therapy: Scottish Perspective. Value in Health. 2017;20(9):A440.
11. Kim S, Han S, Kim H, Suh HS. Cost-effectiveness of cabozantinib for patients with advanced renal cell carcinoma after failure of prior therapy in South Korea. Value in Health; November, 2018; Barcelona, Spain: Pusan National University; 2018.
12. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the

treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma 2009 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta178>].

13. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Everolimus for advanced renal cell carcinoma after previous treatment 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta432>].

14. National Institute for Health and Care Excellence NICE. Nivolumab for previously treated advanced renal cell carcinoma 2017 [Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta417>].

15. Elbasha EH, Chhatwal J. Theoretical foundations and practical applications of within-cycle correction methods. *Medical Decision Making*. 2016;36(1):115-31.

16. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, Michaelson MD, Molina A, Eisen T, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *The Lancet Oncology*. 2015;16(15):1473-82.

17. Motzer RJ, Hutson TE, Ren M, Dutcus C, Larkin J. Independent assessment of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *The Lancet Oncology*. 2016;17(1):e4-5.

18. El Rassy E, Aoun F, Sleilaty G, Kattan J, Banyurwabuke B, Zanaty M, et al. Network meta-analysis of second-line treatment in metastatic renal cell carcinoma: efficacy and safety. *Future Oncology*. 2017;13(29):2709-17.

19. Wells GA, Sultan SA, Chen L, Khan M, Coyle D. Indirect evidence: indirect treatment comparisons in meta-analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2009:1-94.

20. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical epidemiology*. 1997;50(6):683-91.

21. Brennan A, Chick SE, Davies R. A taxonomy of model structures for economic evaluation of health technologies. *Health economics*. 2006;15(12):1295-310.

22. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.

23. Tomita Y, Fukasawa S, Shinohara N, Kitamura H, Oya M, Eto M, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma: Japanese subgroup analysis from the CheckMate 025 study. *Jpn J Clin Oncol*. 2017;47(7):639-46.

24. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760-7.

25. Amdahl J, Diaz J, Park J, Nakhaipour HR, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Current Oncology*. 2016;23(4):e340.
26. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística IBGE. Censo Demográfico 2010 2010 [Available from: <http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/default.shtm>].