

Análise de impacto orçamentário da adoção de LENVIMA® (Lenvatinibe) para o tratamento de câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia

Relatório preparado para: United Medical

Equipe técnica:

Dayane Carvalho, Tecgº

Teresa Raquel de Moraes Andrade, MsC

Marcelo Cunio Machado Fonseca, Md. PhD

São Paulo, abril de 2019

SUMÁRIO

Lista de tabelas.....	3
Lista de figuras	4
Sumário Executivo.....	I
1. INTRODUÇÃO	2
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença.....	2
1.2. Classificação Internacional de Doenças	3
1.3. Aspectos epidemiológicos da doença	3
1.4. Tratamentos recomendados	4
1.4.1. Doença refratária à radioiodoterapia	4
1.5. Descrição da tecnologia.....	5
2. MÉTODOS	7
2.1. Definição da população	7
2.2. Tecnologias consideradas	11
2.3. Descrição do cenário atual	11
2.4. Descrição do cenário proposto	11
2.5. Perspectiva da análise.....	14
2.6. Horizonte temporal da análise	15
2.7. Custos	15
2.7.1. Custo medicamentoso.....	15
2.7.2. Eventos adversos.....	15
2.7.3. Custo do monitoramento	16
2.7.4. Custo do acompanhamento da doença estável.....	19
2.7.5. Custo da progressão da doença.....	19
2.8. Análise de sensibilidade	19
3. RESULTADOS	20
3.1. Caso base	20
3.2. Análise de sensibilidade 1- Dose LENVIMA 24 mg.....	20
3.3. Análise de sensibilidade 1- Dose LENVIMA 10 mg.....	21
4. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE E CONSIDERAÇÕES FINAIS	22
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	23
ANEXO 1 - Análise comparativa do LENVIMA® com NEXAVAR® (Sorafenibe).....	25

Lista de tabelas

Tabela 1. Estimativa de pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia	8
Tabela 2. Eventos no braço placebo.....	11
Tabela 3. Monitoramento do tratamento - LENVIMA®.....	12
Tabela 4. Eventos adversos do grupo LENVIMA®.....	14
Tabela 5. Custos dos recursos medicamentosos.....	15
Tabela 6. Custos dos recursos de monitoramento e tratamento dos eventos adversos ...	16
Tabela 7. Custos dos recursos de monitoramento	16
Tabela 8. Custos.....	19
Tabela 9. Impacto orçamentário	20
Tabela 10. Custo comprimido do sorafenibe.....	25
Tabela 11. Probabilidade de ocorrer os eventos adversos.....	25
Tabela 12. Custo dos eventos adversos	26
Tabela 13. Impacto orçamentário	27

Lista de figuras

Figura 1. Desenho do modelo.....	9
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (ajustada)	10
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global.....	10

Sumário Executivo

Objetivos: avaliar o impacto orçamentário do uso do LENVIMA® (Lenvatinibe) para tratar o câncer de tireoide recidivado-refratário a iodoterapia.

Perspectiva da análise: sistema de saúde suplementar do Brasil.

Justificativa: pedido de incorporação da tecnologia no ROL da ANS 2019-2020.

Métodos: foi desenvolvido, em excel, um modelo dinâmico para essa análise de acordo com as orientações da diretriz brasileira de Impacto Orçamentário. A coorte utilizada para simulação nesse modelo foi de pacientes adultos com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia (CDT-RIT), com base na incidência estimada do INCA e nas estimativas que 90% dos casos de câncer de tireoide são carcinoma diferenciado e 5% dessa população são refratários ao tratamento com radioiodoterapia, configurando uma forma rara da doença. Foram inseridos custos devido ao tratamento, monitoramento da doença e do tratamento, cuidados devidos aos eventos adversos, custo devido a progressão da doença.

Resultados: a utilização do LENVIMA® (Lenvatinibe) quando comparado aos cuidados paliativos tem um impacto orçamentário de R\$ 3.170.837,19, R\$ 2.524.874,00, R\$ 2.548.070,86, R\$ 4.739.327,75 e R\$ 7.003.410,05, para os anos 2020, 2021, 2022, 2023 e 2024, respectivamente.

Conclusões: os resultados mostraram um impacto orçamentário de R\$ 19.986.519,85 ao longo de 5 anos, diante da incorporação do LENVIMA® (Lenvatinibe).

1. INTRODUÇÃO

1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença

O carcinoma da tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, cujos fatores de risco e aspectos de patogênese ainda não estão bem estabelecidos. O único fator de risco consolidado na literatura é a exposição à radiação ionizante na infância e adolescência^{1,2}. A relação entre o câncer de tireoide e outros fatores (como níveis hormonais de TSH (hormônio tireoestimulante, do inglês *thyroidstimulating hormone*), hormônios sexuais, fatores reprodutivos, história de nódulos benignos e bócio, hipertireoidismo, obesidade, tabagismo e tireoidite de Hashimoto) vem sendo estudada, mas ainda não há comprovação robusta dessa associação¹.

O câncer de tireoide é classificado de acordo com seu tipo histológico:

- Carcinomas diferenciados da tireoide (CDT): correspondem a 90% de todos os casos de câncer da tireoide^{2,3}. O CDT tem origem no tecido epitelial e mantém uma semelhança estrutural e funcional com o tecido tireoidiano²;
- Carcinomas não diferenciados da tireoide: ocorrem em menos de 10% dos casos³ e seu comportamento biológico e prognóstico são muito variáveis, compreendendo desde formas de baixo potencial letal até formas extremamente agressivas. Incluem o carcinoma medular e o carcinoma de células de Huthler².

O carcinoma diferenciado da tireoide é subdividido em (I) carcinoma papilífero (ou papilar), que corresponde a 85% dos casos de CDT; e (II) carcinoma folicular, correspondente a 12% dos casos de CDT³. Em relação à histologia desses subtipos, o carcinoma papilar possui as seguintes variantes histológicas: encapsulado, folicular, células colunares, células altas, células claras e carcinoma esclerosante difuso; em 20% a 80% dos casos o tumor é multicêntrico, e em cerca de 1/3 é bilateral. Já o carcinoma folicular é encapsulado, e a invasão da cápsula e vasos é o que o distingue do adenoma folicular; pode ser minimamente invasivo ou amplamente invasivo².

Em termos de prognóstico, os carcinomas papilíferos e foliculares possuem comportamento semelhantes, com bom prognóstico – mesmo quando a doença é

metastática. A taxa de sobrevida em 10 anos ajustada por sexo e idade foi de 98% nos pacientes com CDT papilífero e 92% nos pacientes com CDT folicular².

Embora a maioria dos pacientes com CDT evolua bem aos tratamentos convencionais, cerca de 20% dos pacientes apresentarão recorrência local e 5% a 10% desenvolverão metástase a distância^{2,4}. Para os pacientes refratários à radioiodoterapia (CDT-RIT), a expectativa de vida é de três a seis anos, com uma taxa de sobrevida em 10 anos de aproximadamente 10% do tempo em que as metástases foram detectadas⁵. Os estudos pivotais de fármacos usados para o tratamento da doença mostraram que a mediana de sobrevida livre de progressão para os pacientes sem tratamento foi de 3,6⁶ e 5,8 meses⁷, indicando, nesses estudos, que há uma rápida progressão da doença quando não tratada.

Entretanto, nem todos os pacientes são responsivos ao tratamento convencional, com uma parcela deles apresentando recidivas ao tratamento e configurando um desafio para a comunidade médica de distinguir os pacientes que necessitam de uma abordagem mais agressiva e, ao mesmo tempo, poupar a maioria de tratamentos e procedimentos desnecessários.

1.2. Classificação Internacional de Doenças

O código do carcinoma de tireoide na Classificação Internacional de Doenças volume 10 (CID-10) é C73 – NEOPLASIA MALIGNA DA GLÂNDULA TIREOIDE.

1.3. Aspectos epidemiológicos da doença

O câncer da tireoide é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, sendo que o carcinoma diferenciado ocorre em 90% dos casos. A taxa de incidência global do câncer de tireoide é de 4,0 por 100 mil habitantes, e de acordo com o Globocan/larc, mais de 298 mil novos casos foram registrados em 2012 no mundo todo¹. Além disso, a incidência desse tipo de câncer é maior em mulheres, cuja taxa de incidência foi estimada em 6,1 por 100 mil mulheres, em comparação com 1,9 para cada 100 mil homens¹.

Estima-se que 9.610 novos casos de câncer de tireoide ocorram anualmente no Brasil entre 2018 e 2019 (1.570 novos casos em homens e 8.040 novos casos em mulheres),

indicando um risco estimado de 1,49 novos casos a cada 100 mil homens e 7,57 novos casos a cada 100 mil mulheres¹.

Apesar do câncer de tireoide apresentar uma incidência consideravelmente alta, a incidência do CDT-RIT é de aproximadamente 4 casos por milhão de pessoas, ou 5% da população com CDT⁴, configurando uma forma rara da doença.

O câncer de tireoide é responsável por 0,5% das mortes por câncer no mundo, com cerca de 40 mil mortes pela doença em 2012, e uma taxa de mortalidade global de 0,5 a cada 100 mil pessoas¹. No Brasil, foram registrados 742 óbitos por câncer de tireoide em 2016, e quase 70% dos óbitos foram em indivíduos do sexo feminino⁸.

1.4. Tratamentos recomendados

A terapia inicial do CDT visa melhorar a sobrevida, reduzir o risco de doença persistente/recorrente e propiciar o estadiamento da doença e a estratificação de risco, a fim de minimizar a indicação de terapia desnecessária e a morbidade relacionada ao tratamento.

A tireoidectomia é a primeira opção terapêutica para pacientes diagnosticados com CDT, apoiada pela ultrassonografia pré-cirúrgica para o planejamento cirúrgico adequado. Após a cirurgia, a reposição hormonal tireoidiana pós-operatória é indicada para todos os pacientes para repor a produção hormonal e/ou suprimir o crescimento do tumor⁹.

A indicação de radioiodoterapia depende do risco de recidiva/ doença persistente. Geralmente, pacientes classificados como de risco alto ou intermediário (de acordo com a classificação da *American Thyroid Association*) são indicados para o tratamento com radioiodo para ablação do tecido tireoidiano normal residual, terapia adjuvante de doença micrometastática e/ou tratamento de câncer de tireoide residual ou metastático clinicamente aparente³.

A radioterapia externa também pode ser usada como terapia adjuvante após excisão cirúrgica macroscopicamente completa para prevenir a recorrência da doença.

1.4.1. Doença refratária à radioiodoterapia

Apesar do prognóstico positivo para a maioria dos pacientes diagnosticados com CDT, cerca de 5% dos pacientes com CDT⁴ metastático não respondem ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa, e para esses casos as alternativas terapêuticas são limitadas³. Embora a quimioterapia possa ser utilizada na CDT-RIT, o tratamento é geralmente ineficaz, e o único agente quimioterápico empregado atualmente (doxorubicina) é recomendado como um recurso paliativo, dado que as respostas tumorais são insuficientes e altas taxas de toxicidade limitam o tratamento. Além disso, a doxorubicina não é indicado especificamente para a CDT-RIT¹⁰.

Em contextos clínicos selecionados, a terapia sistêmica – que inclui os inibidores de quinase – pode proporcionar benefício clínico no tratamento do CDT metastático, sobretudo na sobrevida livre de progressão e na regressão tumoral³. O impacto dessa classe de medicamentos na melhora da sobrevida global ou na melhora da qualidade de vida dos pacientes com CDT-RIT precisa ser melhor elucidado em novos estudos. As diretrizes do *National Comprehensive Cancer Network*® (NCCN)¹¹ para o CDT-RIT recomendam dois medicamentos da classe dos inibidores de múltiplas quinases, sendo preferível o uso do lenvatinibe em relação ao sorafenibe.

1.5. Descrição da tecnologia

O LENVIMA® (Lenvatinibe) é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase (RTK, em português e TKR, em inglês[tyrosine kinase receptors]),, que inibe seletivamente as atividades dos receptores de fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), receptores VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR), e VEGFR3 (FLT4), além de outros RTKs relacionados à via pró-angiogênica e oncogênica, incluindo os receptores de fator de crescimento de fibroblastos (FGF – receptores FGFR1, 2, 3 e 4), receptor de fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF – receptor PDGFR α), KIT e RET¹². A inibição desses receptores leva a uma diminuição no crescimento do tumor e ameniza a progressão do câncer.

A eficácia clínica de lenvatinibe foi estudada em um estudo clínico de fase III (estudo SELECT⁶), randomizado, duplo-cego, de grupos paralelos e controlado por placebo. Esse estudo multicêntrico incluiu 392 pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide, refratário à radioiodoterapia, randomizados para lenvatinibe 24mg ao dia ou placebo. O

desfecho primário de eficácia medido foi a sobrevida livre de progressão (conforme definido pelos critérios RECIST 1.1), e os desfechos secundários incluíram a taxa de resposta objetiva e sobrevida global.

2. MÉTODOS

Para a análise de impacto orçamentário do uso do LENVIMA®, optou-se pela adoção de um modelo dinâmico seguindo as orientações da diretriz brasileira de Impacto Orçamentário¹³.

O modelo dinâmico de impacto orçamentário consiste na elaboração de um modelo de estados transicionais ou de outro método para a simulação de coortes. Esse modelo é capaz de simular a dinâmica da doença incorporando as diferentes probabilidades de transição entre os estados de saúde e, se necessário, simular as possíveis transições entre diferentes opções terapêuticas disponíveis ao longo do tempo.

O objetivo de se utilizar o modelo dinâmico é trabalhar com populações abertas, ou seja, que ao longo do tempo os indivíduos possam sair da população por motivos não somente do óbito (migração, mudança para um estágio de doença não mais elegível para o tratamento, por exemplo), assim como pode haver entrada de indivíduos (neste caso pela incidência de doença).

Este método de cálculo de impacto orçamentário dinâmico foi escolhido pelas possibilidades de fornecer uma maior precisão ao reproduzir as condições dos pacientes e a complexidade do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia ao longo de 5 anos.

2.1. Definição da população

A coorte utilizada para simulação nesse modelo foi de pacientes adultos com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia (CDT-RIT).

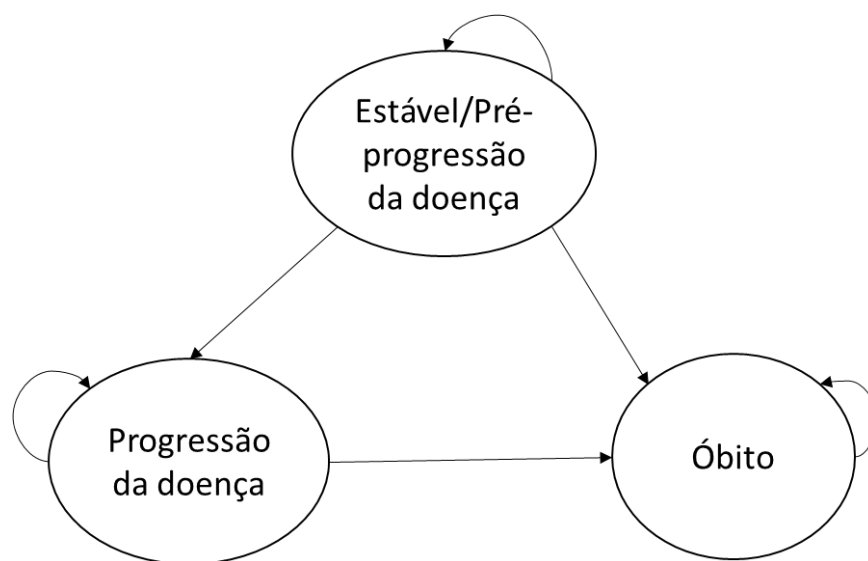
Segundo o INCA, há um risco estimado de câncer de tireoide de 1,49 novos casos a cada 100 mil homens e 7,57 novos casos a cada 100 mil mulheres¹. Desses casos, 90% são carcinoma diferenciado, e 5% da população com CDT⁴ são refratários ao tratamento com radioiodoterapia, configurando uma forma rara da doença. Assim, a estimativa de pacientes em cada ano está descrita na Tabela 1.

Tabela 1. Estimativa de pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia

Epidemiologia	2020	2021	2022	2023	2024	Referência
Tamanho total da população de origem	72.968.943	74.014.064	75.065.033	76.082.544	77.065.778	População brasileira masculina adulta IBGE
Tamanho total da população de origem	77.035.519	78.168.997	79.303.360	80.403.599	81.468.955	População brasileira feminina adulta- IBGE
Incidência (homens)	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	0,001%	INCA. 2018 ¹
Incidência (mulheres)	0,008%	0,008%	0,008%	0,008%	0,008%	INCA 2018. ¹
População com câncer de tireoide	6.919	7.020	7.122	7.220	7.315	Cálculo
Porcentagem da População com acesso a Saúde Suplementar	24,30%					ANS
Proporção de câncer diferenciado	90%					INCA 2018. ¹
Proporção de pacientes não respondedores	5%					Xing, 2013 ⁴
População alvo	76	77	78	79	80	Cálculo

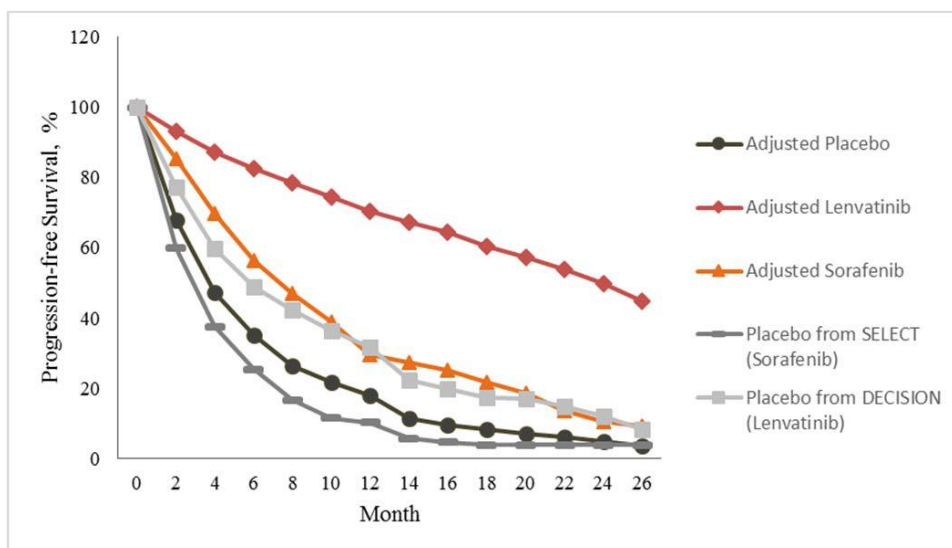
Como já mencionado, foi escolhido para essa análise um modelo dinâmico, no qual os pacientes possam migrar entre os estados de saúde. A estrutura do modelo está apresentada na Figura 1.

Figura 1. Desenho do modelo



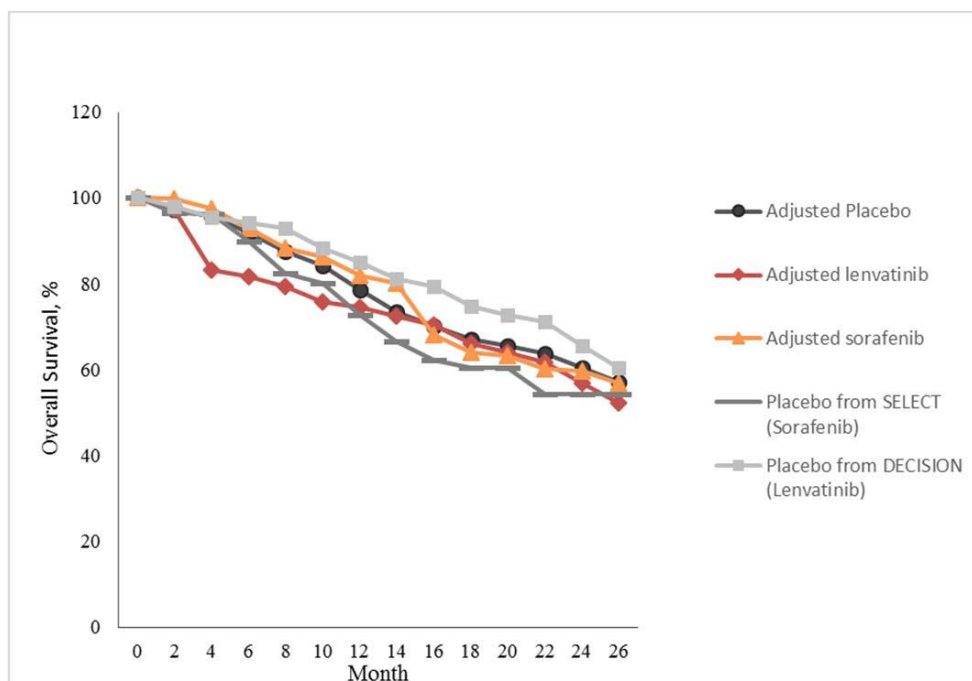
A estrutura do modelo de Markov é a mesma do modelo de custo efetividade apresentada nessa submissão. As probabilidades de transição de doença estável para progressão e de doença estável para morte foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) obtidas da publicação de Wilson et al (2017)¹⁴, utilizando o *software open source Engauge Digitizer*.

Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (ajustada)



Fonte: Wilson et al (2017)¹⁴ Aonde está escrito SELECT (sorafenib) leia-se SELECT (Lenvatinib), aonde está escrito DECISION (Lenvatinib) leia-se DECISION (sorafenib)

Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global



Fonte: Wilson et al (2017)¹⁴ Aonde está escrito SELECT (sorafenib) leia-se SELECT (Lenvatinib), aonde está escrito DECISION (Lenvatinib) leia-se DECISION (sorafenib)

2.2. Tecnologias consideradas

LENVIMA® e cuidados paliativos.

2.3. Descrição do cenário atual

Atualmente, não há tratamentos disponíveis para o CDT-RIT. Assim como no estudo SELECT, o comparador utilizado no modelo foi o placebo, ou seja, cuidados paliativos.

Para o paciente com doença estável foi considerado que em cada ciclo do modelo o paciente irá fazer uma ultrassonografia de tireoide (4.09.01.20-3 US – órgãos superficiais (tireoide ou escroto ou pênis ou crânio)) e uma consulta médica. Foram considerados também os cuidados na progressão da doença.

Foi considerado a ocorrência dos eventos embolismo pulmonar e hipertensão (Tabela 2).

Tabela 2. Eventos no braço placebo

Evento	Frequência
Embolismo pulmonar	1,50%
Náusea e vômitos	2,30%

2.4. Descrição do cenário proposto

A análise tem por objetivo avaliar o medicamento LENVIMA® no tratamento de pacientes adultos com CDT-RIT. LENVIMA® é um inibidor de múltiplos receptores de tirosina quinase, que inibe seletivamente as atividades de receptores de fator de crescimento endotelial vascular e outros receptores relacionados à via pro-angiogênica e oncogênica. LENVIMA® é um medicamento oral, disponível nas apresentações de 4mg e 10mg.

Para o paciente com doença estável foi considerado que em cada ciclo do modelo o paciente irá fazer uma ultrassonografia de tireoide (4.09.01.20-3 US – Órgãos superficiais (tireoide ou escroto ou pênis ou crânio)) e uma consulta médica.

O modelo considerou que enquanto o paciente fizer uso do medicamento, deve-se fazer o monitoramento do tratamento com exames laboratoriais. Foi considerado os exames

recomendados por Carhill et al (2013)¹⁵ (Tabela 3), sendo eles realizados duas vezes no primeiro ciclo e uma vez nos ciclos subsequentes.

Tabela 3. Monitoramento do tratamento - LENVIMA®

EXAME	DESCRIÇÃO	CÓDIGO
Hemograma completo	Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)	4.03.04.36-1
Cálcio	Cálcio, dosagem	4.03.01.40-0
<i>Prothrombin Time (PT) Partial Thromboplastin Time (PTT)</i> Tempo de protrombina (PT), Tempo de tromboplastina parcial (PTT)	Coagulograma (TS, TC, prova do laço, retração do coágulo, contagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina, parcial ativado)	4.03.04.92-2
<i>sodium (Na+), potassium (K+), chloride (Cl-), and bicarbonate (sometimes reported as total CO2)</i> sódio (Na+), potássio (K+), cloro (Cl-), bicarbonato (reportado às vezes como CO2 total)	Reserva alcalina (bicarbonato), dosagem	4.03.02.40-7
	Cloro, dosagem	4.03.01.55-9
	Potássio, dosagem	4.03.02.31-8
	Sódio, dosagem	4.03.02.42-3
Magnésio	Magnésio, dosagem	4.03.02.23-7
Nitrogênio Ureico Sanguíneo	Nitrogênio amoniacal, dosagem	4.03.02.25-3
Fósforo	Fósforo, dosagem	4.03.01.93-1
TSH / T4 livre	Provas de função tireoideana (T3, T4, índices e TSH) Fósforo, dosagem	4.03.05.62-7
Creatinina	Clearance de creatinina	4.03.01.50-8
	Creatinina, dosagem	4.03.01.63-0
Albumina	Albumina, dosagem	4.03.01.22-2
Urinálise	2,5-hexanodiona, dosagem na urina	4.03.11.23-6
	Acidez titulável	4.03.11.26-0
	Ácido cítrico, dosagem na urina	4.03.11.01-5
	Ácido homogentísico, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.02-3
	Alcaptonúria, pesquisa	4.03.11.03-1
	Bartituratos, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.27-9
	Beta mercapto-lactato-disulfidúria, pesquisa na urina	4.03.11.28-7
	Cálculos urinários, análise	4.03.11.04-0
	Catecolaminas fracionadas – dopamina, epinefrina, norepinefrina(cada), pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.05-8
	Cistina, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.24-4

	Cistinúria, pesquisa	4.03.11.06-6
	Contagem sedimentar de Addis	4.03.11.29-5
	Coproporfirina III, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.07-4
	Corpos cetônicos, pesquisa na urina	4.03.11.08-2
	Cromatografia de açúcares na urina	4.03.11.09-0
	Dismorfismo eritrocitário, pesquisa (contraste de fase) na urina	4.03.11.10-4
	Eletroforese de proteínas urinárias, com concentração	4.03.11.30-9
	Erros inatos do metabolismo baterias de testes químicos de triagem em urina (mínimo de 6 testes)	4.03.11.11-2
	Fenilcetonúria, pesquisa	4.03.11.31-7
	Frutosúria, pesquisa	4.03.11.12-0
	Galactosúria, pesquisa	4.03.11.13-9
	Hemoglobina livre na urina (amostra isolada)	4.03.11.43-0
	Histidina, pesquisa na urina	4.03.11.32-5
	Inclusão citomegálica, pesquisa de células com, na urina	4.03.11.33-3
	Lipoides, pesquisa na urina	4.03.11.14-7
	Melanina, pesquisa na urina	4.03.11.15-5
	Metanefrinas urinárias, dosagem	4.03.11.16-3
	Microalbuminúria, dosagem	4.03.11.17-1
	Mioglobina, pesquisa na urina	4.03.11.34-1
	Osmolalidade, determinação na urina	4.03.11.35-0
	Pesquisa ou dosagem de um componente urinário	4.03.11.18-0
	Porfobilinogênio, pesquisa na urina	4.03.11.19-8
	Porfobilinogênio, urina	4.03.11.25-2
	Proteínas de Bence Jones, pesquisa na urina	4.03.11.20-1
	Prova de concentração (Fishberg ou Volhard), na urina	4.03.11.36-8
	Prova de diluição, na urina	4.03.11.37-6
	Rotina de urina (caracteres físicos, elementos anormais e sedimentoscopia)	4.03.11.21-0
	Sobrecarga de água, prova na urina	4.03.11.38-4
	Substâncias redutoras, pesquisa (urina)	4.03.11.46-5
	Tirosinose, pesquisa (urina)	4.03.11.39-2
	Teste de concentração urinária após DDAVP	4.03.11.47-3
	Uroporfirinas, dosagem na urina	4.03.11.22-8
Glicose	Glicose	4.03.02.04-0

Enzimas hepáticas - AST (SGPT) / ALT (SGOT)	Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas, FA, TGO, TGP e Gama-PGT)	4.03.12.15-1
Beta HCG (para mulheres com potencial para engravidar)	Gonadotrófico coriônico, hormônio (HCG), dosagem	4.03.16.32-7
	Hormônio gonodotrófico coriônico qualitativo (HCG-Beta-HCG), pesquisa	4.03.05.75-9
	Hormônio gonodotrófico coriônico quantitativo (HCG-Beta-HCG), dosagem	4.03.05.76-7
Enzimas hepáticas	Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas, FA, TGO, TGP e Gama-PGT)	4.03.12.15-1
Bilirrubinas	Bilirrubinas (direta, indireta e total), dosagem	4.03.01.39-7
LDH	Desidrogenase láctica, dosagem	4.03.01.72-9
Eletrocardiograma	ECG convencional de até 12 derivações	4.01.01.01-0
	ECG de alta resolução	4.01.01.02-9 E

Ainda durante o tratamento, os pacientes podem apresentar os eventos adversos (Tabela 4) com grau maior que 3-4 com incidência maior que 25% ou que têm um custo de tratamento muito alto. E também foi considerado o tratamento pós progressão.

Tabela 4. Eventos adversos do grupo LENVIMA®

Evento	Frequência
Embolismo pulmonar	2,7%
Náusea e vômitos	2,3%
Proteinúria	10%
Perda de peso/anorexia	9,6%
Estomatite	4,2%
Hipocalcemia	2,7%
Dor de cabeça	2,7%
Hemorragia cerebral	0,4%
Hipertensão	42,9%

2.5. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é a do Sistema Suplementar de Saúde – sistema privado de saúde brasileiro (Rol da ANS 2019-2020).

2.6. Horizonte temporal da análise

O período avaliado foi de 5 anos (2020-2024), conforme recomendado pela Diretriz Brasileira de Avaliação de Impacto Orçamentário¹³.

2.7. Custos

2.7.1. Custo medicamentoso

O custo medicamentoso foi calculado de acordo com o preço de fábrica com imposto de 18% (PF 18%), obtido da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de março/2019¹⁶.

Tabela 5. Custos dos recursos medicamentosos

Medicamento	PF 18%	Preço por comprimido
Lenvatinibe 4mg – Cap dura CT BL AL AL X 30	R\$3.241,73	R\$108,06
Lenvatinibe 10mg – Cap dura CT BL AL AL X 30	R\$7.986,05	R\$266,20

No estudo SELECT a dose média foi de 17,2 mg. Nos métodos da publicação, o autor descreve que a dose inicial foi de 24 mg, e se fosse necessário foi feita a redução primeiro para 20mg, depois para 14 mg e por último 10 mg¹. Sabe-se que o custo é por comprimido, não por miligrama, e ainda, a apresentação do produto é nas doses de 4 mg e de 10 mg, como a dose programada pelo autor que é a mais próxima do valor médio é de 20 mg. Por isso, foi assumido que a dose média utilizada pelo paciente ao longo do tratamento é de 20 mg.

.

2.7.2. Eventos adversos

O monitoramento e o tratamento de cada evento adverso foram compilados a partir de dados publicados na literatura, e, na ausência desses dados, foi considerado o histórico da experiência de especialistas.

¹ A dose foi reduzida por conta dos eventos adversos.

Tabela 6. Custos dos recursos de monitoramento e tratamento dos eventos adversos

Evento adverso	Custo	Referência
Embolismo pulmonar	R\$ 9.904,38	Custo do embolismo pulmonar tratado com Enoxaparina/Varfarina, segundo Piedade 2017
Náusea e vômitos	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Proteinúria	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Perda de peso/anorexia	R\$ 56,62	Piha et al (2011) ¹⁷
Estomatite	R\$ 2.874,03	Custo da infecção, segundo Piha et al (2011) ¹⁷
Hipocalcemia	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Dor de cabeça	R\$ 89,22	Dor, segundo Piha et al (2011) ¹⁷
AVC hemorrágico	R\$ 18.346,44	Custo da internação clínica, segundo UNIDAS 2017/2018 ¹⁸
Hipertensão	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro

2.7.3. Custo do monitoramento

Para o monitoramento do paciente em tratamento com o LENVIMA® é realizado alguns exames de sangue (Tabela 7).

Tabela 7. Custos dos recursos de monitoramento

DESCRIÇÃO	CÓDIGO	VALOR
------------------	---------------	--------------

Hemograma com contagem de plaquetas ou frações (eritrograma, leucograma, plaquetas)	4.03.04.36-1	R\$ 17,02
Cálcio, dosagem	4.03.01.40-0	R\$ 7,67
Coagulograma (TS, TC, prova do laço, retração do coágulo, contagem de plaquetas, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina, parcial ativado)	4.03.04.92-2	R\$ 48,26
Reserva alcalina (bicarbonato), dosagem	4.03.02.40-7	R\$ 7,67
Cloro, dosagem	4.03.01.55-9	R\$ 7,67
Potássio, dosagem	4.03.02.31-8	R\$ 7,67
Sódio, dosagem	4.03.02.42-3	R\$ 7,67
Magnésio, dosagem	4.03.02.23-7	R\$ 7,67
Nitrogênio amoniacal, dosagem	4.03.02.25-3	R\$ 40,77
Fósforo, dosagem	4.03.01.93-1	R\$ 7,67
Provas de função tireoideana (T3, T4, índices e TSH)	4.03.05.62-7	R\$ 118,72
<i>Clearance</i> de creatinina	4.03.01.50-8	R\$ 21,08
Creatinina, dosagem	4.03.01.63-0	R\$ 7,67
Albumina, dosagem	4.03.01.22-2	R\$ 7,67
2,5-hexanodiona, dosagem na urina	4.03.11.23-6	R\$ 42,34
Acidez titulável	4.03.11.26-0	R\$ 10,14
Ácido cítrico, dosagem na urina	4.03.11.01-5	R\$ 42,34
Ácido homogentísico, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.02-3	R\$ 21,08
Alcaptonúria, pesquisa	4.03.11.03-1	R\$ 13,41
Bartituratos, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.27-9	R\$ 64,99
Beta mercapto-lactato-disulfidúria, pesquisa na urina	4.03.11.28-7	R\$ 10,14
Cálculos urinários, análise	4.03.11.04-0	R\$ 28,57
Catecolaminas fracionadas – dopamina, epinefrina, norepinefrina(cada), pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.05-8	R\$ 42,34
Cistina, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.24-4	R\$ 64,99
Cistinúria, pesquisa	4.03.11.06-6	R\$ 16,38
Contagem sedimentar de Addis	4.03.11.29-5	R\$ 19,28
Coproporfirina III, pesquisa e/ou dosagem na urina	4.03.11.07-4	R\$ 28,57
Corpos cetônicos, pesquisa na urina	4.03.11.08-2	R\$ 10,45
Cromatografia de açúcares na urina	4.03.11.09-0	R\$ 56,45
Dismorfismo eritrocitário, pesquisa (contraste de fase) na urina	4.03.11.10-4	R\$ 16,38
Eletroforese de proteínas urinárias, com concentração	4.03.11.30-9	R\$ 44,26

Erros inatos do metabolismo baterias de testes químicos de triagem em urina (mínimo de 6 testes)	4.03.11.11-2	R\$ 97,60
Fenilcetonúria, pesquisa	4.03.11.31-7	R\$ 10,14
Frutossúria, pesquisa	4.03.11.12-0	R\$ 11,85
Galactosúria, pesquisa	4.03.11.13-9	R\$ 11,85
Hemoglobina livre na urina (amostra isolada)	4.03.11.43-0	R\$ 67,55
Histidina, pesquisa na urina	4.03.11.32-5	R\$ 9,87
Inclusão citomegálica, pesquisa de células com, na urina	4.03.11.33-3	R\$ 68,99
Lípidos, pesquisa na urina	4.03.11.14-7	R\$ 9,41
Melanina, pesquisa na urina	4.03.11.15-5	R\$ 11,85
Metanefrinas urinárias, dosagem	4.03.11.16-3	R\$ 64,99
Microalbuminúria, dosagem	4.03.11.17-1	R\$ 35,89
Mioglobina, pesquisa na urina	4.03.11.34-1	R\$ 64,99
Osmolalidade, determinação na urina	4.03.11.35-0	R\$ 20,50
Pesquisa ou dosagem de um componente urinário	4.03.11.18-0	R\$ 9,41
Porfobilinogênio, pesquisa na urina	4.03.11.19-8	R\$ 9,41
Porfobilinogênio, urina	4.03.11.25-2	R\$ 42,34
Proteínas de Bence Jones, pesquisa na urina	4.03.11.20-1	R\$ 16,38
Prova de concentração (Fishberg ou Volhard), na urina	4.03.11.36-8	R\$ 9,87
Prova de diluição, na urina	4.03.11.37-6	R\$ 10,14
Rotina de urina (caracteres físicos, elementos anormais e sedimentoscopia)	4.03.11.21-0	R\$ 16,38
Sobrecarga de água, prova na urina	4.03.11.38-4	R\$ 11,15
Substâncias redutoras, pesquisa (urina)	4.03.11.46-5	R\$ 99,66
Tirosinose, pesquisa (urina)	4.03.11.39-2	R\$ 9,87
Teste de concentração urinária após DDAVP	4.03.11.47-3	R\$ 128,49
Uroporfirinas, dosagem na urina	4.03.11.22-8	R\$ 8,89
Glicose	4.03.02.04-0	R\$ 7,67
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas, FA, TGO, TGP e Gama-PGT)	4.03.12.15-1	R\$ 99,14
Gonadotrófico coriônico, hormônio (HCG), dosagem	4.03.16.32-7	R\$ 32,51
Hormônio gonodotrófico coriônico qualitativo (HCG-Beta-HCG), pesquisa	4.03.05.75-9	R\$ 32,51
Hormônio gonodotrófico coriônico quantitativo (HCG-Beta-HCG), dosagem	4.03.05.76-7	R\$ 39,86
Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas, FA, TGO, TGP e Gama-PGT)	4.03.12.15-1	R\$ 99,14
Bilirrubinas (direta, indireta e total), dosagem	4.03.01.39-7	R\$ 7,67

Desidrogenase láctica, dosagem	4.03.01.72-9	R\$ 14,11
ECG convencional de até 12 derivações	4.01.01.01-0	R\$ 49,27
ECG de alta resolução	4.01.01.02-9	R\$ 70,37
Custo total	R\$ 2.156,61	

2.7.4. Custo do acompanhamento da doença estável

Foi considerado o custo de um exame de imagem, ultrassom¹⁹, mais o custo de consulta médica a cada ciclo do modelo (Tabela 8).

Tabela 8. Custos

Procedimento	Custo
4.09.01.20-3 US – órgãos superficiais (tireoide ou escroto ou pênis ou crânio)	R\$ 13,943
1.01.01.03-9 Em pronto socorro	R\$ 93,15
Custo total	R\$ 232,58

2.7.5. Custo da progressão da doença

Para o custo da progressão da doença, foi considerado a estimativa de um estudo de Reis Neto et al (2017)²⁰ que apresentou o custo de cuidado de fim de vida considerando a utilização de quimioterapia para os 2 meses em pacientes oncológicos submetidos a tratamento coberto pelo plano de saúde no Brasil. O custo médio foi de R\$ 48.710,00.

2.8. Análise de sensibilidade

A diretriz metodológica de análise de impacto orçamentário do Ministério da saúde¹³, descreve que pela praticidade na execução e a fácil interpretação dos resultados, recomenda-se a análise de sensibilidade por cenários. Por isso, foram realizadas 2 análises de cenário:

- 1) Dose LENVIMA 24 mg
- 2) Dose LENVIMA 10 mg

3. RESULTADOS

3.1. Caso base

O resultado está apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Impacto orçamentário

Resultados	2020	2021	2022	2023	2024
Cuidados paliativos	R\$ 11.353.103,94	R\$ 24.643.363,14	R\$ 34.448.755,79	R\$ 38.869.081,77	R\$ 39.409.115,28
LENVIMA®	R\$ 14.523.941,13	R\$ 27.168.237,13	R\$ 36.996.826,65	R\$ 43.608.409,52	R\$ 46.412.525,33
Impacto orçamentário	R\$ 3.170.837,19	R\$ 2.524.874,00	R\$ 2.548.070,86	R\$ 4.739.327,75	R\$ 7.003.410,05

3.2. Análise de sensibilidade 1- Dose LENVIMA 24 mg

Resultados	2020	2021	2022	2023	2024
Cuidados paliativos	R\$ 11.353.103,94	R\$ 24.643.363,14	R\$ 34.448.755,79	R\$ 38.869.081,77	R\$ 39.409.115,28
LENVIMA®	R\$ 16.736.940,43	R\$ 30.678.598,67	R\$ 41.163.004,85	R\$ 48.007.749,56	R\$ 50.877.184,93
Impacto orçamentário	R\$ 5.383.836,49	R\$ 6.035.235,54	R\$ 6.714.249,07	R\$ 9.138.667,79	R\$ 11.468.069,65

3.3. Análise de sensibilidade 1- Dose LENVIMA 10 mg

Resultados	2020	2021	2022	2023	2024
Cuidados paliativos	R\$ 11.353.103,94	R\$ 24.643.363,14	R\$ 34.448.755,79	R\$ 38.869.081,77	R\$ 39.409.115,28
LENVIMA®	R\$ 14.523.941,13	R\$ 27.168.237,13	R\$ 36.996.826,65	R\$ 43.608.409,52	R\$ 46.412.525,33
Impacto orçamentário	-R\$ 2.280.919,47	-R\$ 6.122.953,80	-R\$ 7.715.371,02	-R\$ 6.098.511,76	-R\$ 3.995.345,18

4. LIMITAÇÕES DA ANÁLISE E CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os pressupostos assumidos para o modelo foram:

- Não foram contabilizados custos relacionados aos eventos adversos de grau 1 e 2, por serem estritamente ambulatoriais;
- Não foi considerado o custo do óbito;
- Não foi considerado dados de mortalidade geral, uma vez que a doença é grave;

Vale ressaltar que a certeza dos resultados dessa análise é dependente da qualidade dos dados inseridos nela.

A utilização do LENVIMA®, quando comparado aos cuidados paliativos tem um impacto orçamentário de R\$ 3.170.837,19, R\$ 2.524.874,00, R\$ 2.548.070,86, R\$ 4.739.327,75 e R\$ 7.003.410,05, para os anos 2020, 2021, 2022, 2023 e 2024, respectivamente. Mostraram um impacto orçamentário de R\$ 19.986.519,85 ao longo de 5 anos, diante da incorporação do LENVIMA®. Vale ressaltar que o paciente que faz uso do LENVIMA® tem uma sobrevida livre de progressão maior que o que está sob cuidados paliativos (18,3 meses vs. 3,6 meses)⁶. Com base nas análises de sensibilidade é possível perceber que a dose que será utilizada pela população altera o custo final do cuidado do paciente com câncer de tireoide recidivado-refratário a iodoterapia. Considerando a redução de dose, que é individual a cada paciente, na vida real o impacto orçamentário deve ser inferior ao descrito acima.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. INCA. *Instituto Nacional de Câncer do Ministério da Saúde. Inca* **1**, (2018).
2. Golbert, L., Wajner, S. M., Rocha, A. P. da, Maia, A. L. & Gross, J. L. Carcinoma diferenciado de tireóide: avaliação inicial e acompanhamento. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* **49**, 701–710 (2005).
3. Haugen, B. R. *et al.* 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* **26**, 1–133 (2016).
4. Xing, M., Haugen, B. R. & Schlumberger, M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. *Lancet* **381**, 1058–1069 (2013).
5. Kiyota, N. *et al.* Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. *Thyroid* **27**, 1135–1141 (2017).
6. Schlumberger, M. *et al.* Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**, 621–630 (2015).
7. Brose, M. S. *et al.* Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* **384**, 319–328 (2014).
8. Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS (DATASUS). Estatísticas Vitais: Sistema de Informação Sobre Mortalidade (SIM).
9. Tuttle, R. M. Differentiated thyroid cancer: Overview of management. *UpToDate* 1–17 (2016).
10. Brasil. Ministério da Saúde. CONITEC. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. (2014).
11. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Thyroid Carcinoma - Guidelines. (2019).
12. United Medical Ltda. Bula Profissional: Lenvima®. (2019).
13. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o Sistema de Saúde do Brasil. *Ministério da Saúde* 76p. (2012).
14. Wilson, L., Huang, W., Chen, L., Ting, J. & Cao, V. Cost Effectiveness of Lenvatinib, Sorafenib and Placebo in Treatment of Radioiodine-Refractory Differentiated

- Thyroid Cancer. *Thyroid* **27**, 1043–1052 (2017).
15. Carhill, A. A. *et al.* The noninvestigational use of tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: Establishing a standard for patient safety and monitoring. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 31–42 (2013).
 16. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Março/2019. (2019).
 17. Piha, T; Marques, M; Paladini, L; Teich, V. Análise de custo-efetividade do uso de gefitinibe versus protocolos de quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não-pequenas células metastático , EGFR positivo. *J Bras Econ Saúde* **3**, 269–277 (2011).
 18. União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde. Pesquisa Nacional UNIDAS 2017/2018. (2018).
 19. Maia, A. L. *et al.* Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide : 867–893 (2007).
 20. Reis Neto, J., Busch, J. & Stefani, S. Quimioterapia Do Câncer Nas Últimas Semanas De Vida: Estudo Retrospectivo Em Beneficiários De Um Plano De Saúde Privado No Brasil. *Value Heal.* **20**, A880 (2017).

ANEXO 1 - Análise comparativa do LENVIMA® com NEXAVAR® (Sorafenibe)

Foi realizada uma análise adicional comparando o LENVIMA® com NEXAVAR®. O modelo utilizado foi o mesmo descrito anteriormente.

O custo do comprimido do NEXAVAR®, obtido da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) de março/2019¹⁶ está descrito na Tabela 10.

Tabela 10. Custo comprimido do sorafenibe

Medicamento	PF 18%	Preço por comprimido
Sorafenibe 200mg – com rev CT BL AL / AL X 60	R\$ 6.680,00	R\$ 111,33

No estudo clínico a dose média foi de 651mg, como o pagamento é por comprimido, foi considerado no modelo a dose de 800mg, ou seja, 4 comprimidos de 200mg.

Os eventos adversos e seus respectivos custos estão descritos nas Tabelas 11 e 12.

Tabela 11. Probabilidade de ocorrer os eventos adversos

Eventos adversos	Probabilidade
Náusea e vômitos	20,30%
Perda de peso e anorexia	41,10%
Diarreia	62,80%
Febre	10,10%
Erupção cutânea da pele da mão-pé	56,00%
Hipertensão	30,90%
Mucosite oral	22,20%
Hipocalcemia	9,60%
Dor não especificada	10,10%
Dor de cabeça	7,20%

Tabela 12. Custo dos eventos adversos

Eventos adversos	Custo	Referência
Náusea e vômitos	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Perda de peso e anorexia	R\$ 56,62	Piha et al (2011) ¹⁷
Diarreia	R\$ 295,90	Piha et al (2011) ¹⁷
Febre	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Erupção cutânea da pele da mão-pé	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Hipertensão	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Mucosite oral	R\$ 2.874,03	Custo da infecção, segundo Piha et al (2011) ¹⁷
Hipocalcemia	R\$ 93,15	Assumiu-se sendo o custo do evento adverso ambulatorial, será apenas o custo do procedimento consulta em pronto socorro, pela dificuldade de mensurar quantos desses pacientes irão usar algum medicamento e qual medicamento será utilizado. CBHPM: 1.01.01.03-9 Em pronto socorro
Dor não especificada	R\$ 89,22	Dor, segundo Piha et al (2011) ¹⁷
Dor de cabeça	R\$ 89,22	Dor, segundo Piha et al (2011) ¹⁷

O resultado está apresentado na Tabela 13.

Tabela 13. Impacto orçamentário

Resultados	2020	2021	2022	2023	2024
NEXAVAR®	R\$ 15.381.978,77	R\$ 29.582.537,45	R\$ 40.657.889,78	R\$ 46.871.854,29	R\$ 47.521.335,67
LENVIMA®	R\$ 14.523.941,13	R\$ 27.168.237,13	R\$ 36.996.826,65	R\$ 43.608.409,52	R\$ 46.412.525,33
Impacto orçamentário	-R\$ 858.037,64	-R\$ 2.414.300,32	-R\$ 3.661.063,13	-R\$ 3.263.444,77	-R\$ 1.108.810,34

A redução de custo dessa análise se dá ao fato do paciente tratado com NEXAVAR® ter progressão pela doença de forma mais rápida que com o LENVIMA®

Como a análise é dependente da qualidade dos dados inseridos nela, a qualidade da evidência e robustez da comparação indireta pode ser limitada por diferenças entre o desenho dos estudos e pelos grupos de comparação, e portanto, os resultados desse tipo de comparação devem ser interpretados com certa cautela uma vez que ainda não estão disponíveis estudos clínicos randomizados comparando as duas tecnologias. No entanto é válido destacar que como há um elevado custo para os pacientes que progridem, então há um menor custo final para o LENVIMA®.