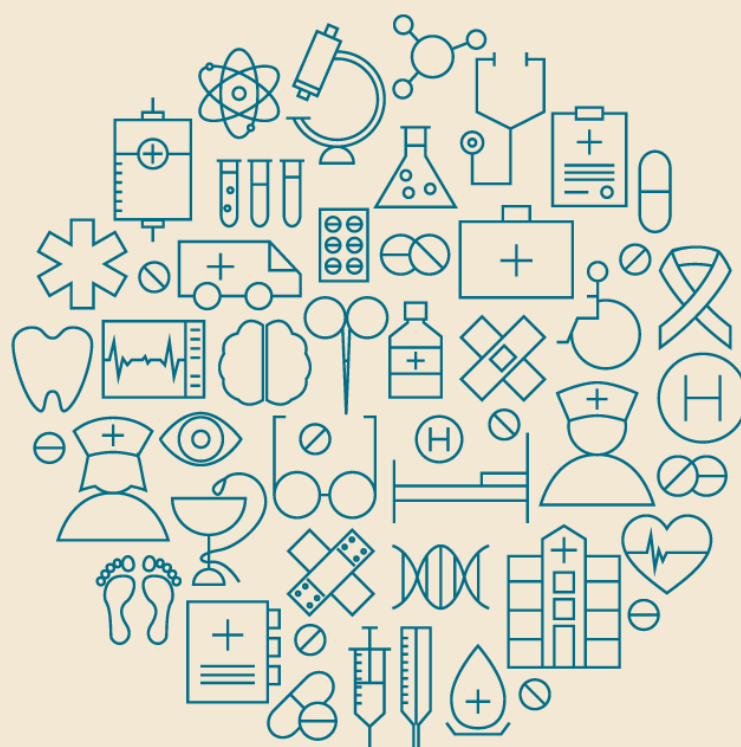


# Relatório de análise crítica de Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

**Lenvatinibe para tratamento de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico, radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa**



## Ciclo de Atualização do Rol 2019-2020

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

**Lenvatinibe para tratamento de carcinoma  
diferenciado da tireoide localmente avançado ou  
metastático, refratário ao tratamento convencional  
cirúrgico, radioiodoterapia, supressão hormonal e  
radioterapia externa**

**Elaborado por:** Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

**São Paulo - SP**

**Maio/2020**

## SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo.....	6
3. Condição clínica .....	8
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	8
3.2. Tratamento recomendado.....	8
4. A Tecnologia .....	9
4.1. Descrição .....	9
4.2. Ficha técnica .....	9
5. Análise da evidência.....	11
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	11
5.2. Avaliação crítica da demanda .....	12
5.3. Resultados dos estudos incluídos .....	19
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES) .....	23
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO) .....	26
5.6. Avaliação por outras agências de ATS .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
5.7. Implementação .....	32
5.8. Considerações finais.....	27
6. Referências .....	32

## **LISTA DE FIGURAS**

**Figura 1.** Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica

**Figura 2.** Gráfico com o impacto orçamentário proposto no relatório.

## **LISTA DE QUADROS**

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

**Quadro 2.** Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)

**Quadro 3.** Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente para bases de dados eletrônicas versus estratégias de busca propostas.

**Quadro 4.** Avaliação do risco de viés do ensaio clínico SELECT

**Quadro 5.** Resultados dos desfechos do estudo SELECT [Schlumberger 2015]

**Quadro 6.** Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE)

**Quadro 7.** Estimativa do número de pacientes elegíveis, atendidos pela saúde suplementar.

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1.** Razões de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

**Tabela 2.** Progressão estimada de participação no mercado

**Tabela 3.** Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

**Tabela 4.** Análise de impacto orçamentário proposta

## **LISTA DE ANEXOS**

**Anexo 1.** Análise do parecer técnico-científico no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo 2.** Quadro-resumo das características do estudo incluído SELECT [Schlumberger 2015]

**Anexo 3.** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo 4.** Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**Anexo 5.** Declaração de potenciais conflitos de interesses

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

## 1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário do LENVATINIBE para o tratamento do CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO, REFRATÁRIO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL CIRÚRGICO ALIADO À RADIOIODOTERAPIA, SUPRESSÃO HORMONAL E RADIOTERAPIA EXTERNA, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO no Rol.

**Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento**

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.19BA/nCcK1GE2	9736506	UNITED MEDICAL LTDA

## 2. RESUMO EXECUTIVO

**Tecnologia:** Lenvatinibe (Lenvima®).

**Indicação:** Carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa.

**Introdução:** O carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) é a neoplasia maligna mais comum do sistema endócrino, cujos fatores de risco e aspectos de patogênese ainda não estão bem estabelecidos. Embora a maioria dos pacientes com CDT evolua bem sob os tratamentos convencionais, cerca de 20% dos pacientes apresentarão recorrência local e 5% a 10% desenvolverão metástase à distância. Para os pacientes refratários à radioiodoterapia (RIT), a expectativa de vida é de três a seis anos. Atualmente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) não contempla em seu rol uma opção terapêutica para pacientes com CDT sob estas condições.

**Pergunta:** (P) Pacientes com CDT localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa; (I) Lenvatinibe (Lenvima®); (C) cuidados gerais em saúde, nenhuma intervenção ou placebo; (O) Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, tempo para a progressão, tempo para a falha do tratamento, taxa de controle da doença, medidas de qualidade de vida e segurança.

**Evidências científicas:** Foi identificado um único estudo: um ensaio clínico randomizado de fase 3, com 392 participantes (estudo SELECT), que comparou lenvatinibe com placebo. Este estudo apresentou alto risco de viés de atrito. Os resultados do SELECT mostraram algum benefício do lenvatinibe quanto à sobrevida livre de progressão (HR = 0,21; IC95% = 0,14 a 0,77), taxa de resposta (OR = 28,18; IC95% = 12,46 a 66,86) e taxa de controle da doença (OR = 5,05; IC95% = 2,98 a 8,54). Apesar de não ter sido identificado diferença estatística entre os grupos quanto a sobrevida global, o intervalo de confiança da análise é compatível com um benefício clínico com o uso de lenvatinibe (HR = 0,62; IC95% = 0,40 a 1,00). A proporção de pacientes com eventos adversos, incluindo os graves, foram mais frequentes no grupo lenvatinibe do que no grupo placebo (RR = 7,64; IC95% = 4,54 a 12,86 para eventos adversos grau 3 ou maior e RR = 1,63; IC95% = 1,42 a 1,88 para qualquer evento adverso).

**Avaliação econômica:** O estudo de custo-efetividade apresentado pelo proponente mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de 376.391,28 por ano de vida ganho e 513.519,22 por ano de

vida ganho ajustado por qualidade com o uso do lenvatinibe em comparação com a terapia de suporte considerando a perspectiva da saúde suplementar.

**Avaliação de impacto orçamentário:** O impacto orçamentário incremental acumulado com o cenário projetado considerando a disponibilização de lenvatinibe foi de R\$ 84.640.763,92 em comparação com o cenário atual (terapia de suporte), em um horizonte temporal de 5 anos.

**Experiência internacional:** O NICE e o CADTH reconhecem a efetividade da intervenção e recomendam sua incorporação, porém ressaltam a necessidade de acordos para redução de preço com o fabricante.

**Considerações Finais:** Esta análise crítica identificou um ensaio clínico fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. Neste ensaio clínico (n=392), o lenvatinibe foi comparado com o placebo em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide refratário ao tratamento com radioiodoterapia. Este estudo identificou evidências de baixa a moderada mostrando que o lenvatinibe tem benefícios clínicos na taxa livre de progressão, taxa de resposta e taxa de controle da doença. Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, o intervalo de confiança da análise de sobrevida global é compatível com um benefício importante do lenvatinibe. Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves) foram mais frequentes com a intervenção. A análise de custo-efetividade apresentada pelo proponente mostram um RCEI muito alto, devido ao custo elevado da intervenção. O impacto orçamentário conservador projetado por este relatório de avaliação crítica estimou um impacto de R\$ 84.640.763,92 em 5 anos. Para a possível incorporação desta tecnologia deve-se levar em conta (1) o possível benefício clínico frente ao placebo, (2) o fato de até o momento não haver alternativa incorporadas no Rol, (3) o custo elevado do tratamento anual para cada paciente, (4) o possível custo de oportunidade em se incorporar uma tecnologia com preço tão elevado, (5) a presença de mecanismos de negociação de preço pelo atual formato de incorporação da ANS.



### **3. CONDIÇÃO CLÍNICA**

#### **3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos**

Nas páginas 8 a 10 do documento submetido pelo proponente (9736506\_558451\_PTC) são apresentados aspectos relativos a:

- (i) definição da doença, complicações e comorbidades associadas;
- (ii) dados epidemiológicos; e
- (iii) impacto da doença em morbidade, mortalidade, qualidade de vida, carga da doença e custos.

#### **3.2. Tratamento recomendado**

- (i) Tratamento preconizado para a indicação a que se destina a tecnologia avaliada, considerando o nível/estadiamento/gravidade da doença e linhas de tratamento: estes aspectos estão apresentados nas páginas 10 e 11 do documento submetido pelo proponente (9736506\_558451\_PTC);
- (ii) Identificação de tecnologias já disponíveis no Rol para a mesma indicação: no documento submetido pelo proponente, as únicas opções terapêuticas disponíveis na saúde suplementar são os cuidados gerais em saúde. (9736506\_558451\_PTC)
- (iii) Descrição de como a tecnologia em proposição se insere na linha de cuidado da doença e fluxograma (s) da linha de cuidado atual da doença e após a inserção da tecnologia proposta: apresentado no documento submetido pelo proponente (9736506\_558451\_PTC)

## **4. A TECNOLOGIA**

### **4.1. Descrição**

Descrição da tecnologia foi identificada nas páginas 12 a 18 do documento submetido pelo proponente (9736506\_558451\_PTC).

### **4.2. Ficha técnica**

**Tipo:** MEDICAMENTO.

**Princípio ativo:** Mesilato de lenvatinibe [Anvisa 2019].

**Nome comercial:** (Lenvima®) [Anvisa 2019].

**Apresentação:** Lenvima® apresenta-se sob a forma de cápsula dura que contém 40 mg ou 10mg da substância lenvatinibe. A embalagem possui 30 cápsulas [Anvisa 2019].

**Detentor do registro:** United Medical Ltda. [Anvisa 2019].

**Fabricante:** United Medical Ltda. [Anvisa 2019].

**Indicação aprovada na Anvisa:** (a) adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia; (b) em combinação com everolimo para pacientes com carcinoma de células renais avançado após tratamento prévio com terapia anti-angiogênica e (c) pacientes com carcinoma hepatocelular e que não receberam terapia sistêmica anterior para doença avançada ou não ressecável [Anvisa 2019].

**Indicação proposta pelo proponente:** Carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia. (a indicação apresentada no documento do proponente está alinhada com a indicação de bula).

**Posologia e forma de administração:** A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 24 mg (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg) uma vez ao dia. A dose diária deve ser modificada, conforme necessário, de acordo com o plano de administração da dose/toxicidade [Anvisa 2019].

**Patente:** Informação não identificada.

**Contraindicações:** Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do produto. Este medicamento não deve ser usado durante a amamentação. Há informações insuficientes sobre o uso de lenvatinibe em mulheres grávidas e o medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica (categoria D) [Anvisa 2019].

**Precauções:** (a) O medicamento pode causar elevação da pressão arterial, que deve ser monitorada após 1 semana de tratamento com lenvatinibe, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e mensalmente depois durante o tratamento; (b) proteinúria foi relatada em pacientes tratados e é recomendado monitorar níveis de proteínas na urina regularmente; (c) não há dados sobre o uso de lenvatinibe imediatamente após o uso de sorafenibe ou outras terapias antineoplásicas – e pode haver um risco potencial de toxicidades aditivas a menos que haja um período de eliminação (washout) entre os tratamentos. O período de intervalo mínimo nos estudos clínicos foi de 4 semanas; (d) forma relatados casos de insuficiência cardíaca, síndrome da encefalopatia reversível posterior, hepatotoxicidade, hipotireoidismo, complicações de cicatrização de feridas, eventos hemorrágicos e tromboembólicos arteriais, eritrodístesia palmar-plantar, formação de fístula e perfuração gastrointestinal, hipocalcemia, prolongamento do intervalo QT, óbito fetal e malformações graves [Anvisa 2019].

**Eventos adversos:** As reações adversas mais frequentemente relatadas (que ocorreram em  $\geq 30\%$  dos pacientes) são hipertensão (44,0%), diarreia (38,1%), diminuição do apetite (34,9%), fadiga (30,6%) e diminuição do peso (30,4%). As reações adversas graves mais importantes foram insuficiência hepática (2,8%), encefalopatia hepática (4,6%), hemorragia esofágica (1,4%), hemorragia cerebral (0,6%), eventos tromboembólicos arteriais (2,0%), incluindo infarto do miocárdio (0,8%), infarto cerebral (0,4%) e acidente vascular cerebral (0,4%) e eventos de insuficiência/comprometimento renal (1,4%). Em 496 pacientes com CHC, modificação da dose (interrupção ou redução) e descontinuação foram as ações adotadas para uma reação adversa em 62,3% e 20,2% dos pacientes, respectivamente. As reações adversas que mais comumente levaram a modificações de dose (em  $\geq 5\%$  dos pacientes) foram diminuição do apetite, diarreia, proteinúria, hipertensão, fadiga, eritrodístesia palmar-plantar e contagem diminuída de plaquetas. As reações adversas que mais comumente levaram à descontinuação de lenvatinibe foram encefalopatia hepática, fadiga, aumento da bilirrubina no sangue, proteinúria e insuficiência hepática. [Anvisa 2019].

## 5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário do LENVATINIBE para o tratamento do CARCINOMA DIFERENCIADO DA TIREOIDE LOCALMENTE AVANÇADO OU METASTÁTICO, REFRATÁRIO AO TRATAMENTO CONVENCIONAL CIRÚRGICO ALIADO À RADIOIODOTERAPIA, SUPRESSÃO HORMONAL E RADIOTERAPIA EXTERNA, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO na Saúde Suplementar.

### 5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

Para a busca e seleção de evidências no parecer técnico-científico (PTC), o proponente construiu a pergunta estruturada apresentada no **Quadro 2** (informações extraídas do documento apresentado pelo proponente na página 19).

**Quadro 2. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO)**

<b>População</b>	Pacientes com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Lenvatinibe (Lenvima®)
<b>Comparação</b>	Aberto
<b>Desfechos (outcomes)</b>	Segurança e eficácia
<b>Tipo de estudo</b>	Estudos clínicos randomizados, revisão sistemática e metanálise

**Pergunta:** O lenvatinibe é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia quando comparado a qualquer intervenção?

Para este PTC, com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *Cochrane Library*, PUBMED, LILACS e EMBASE, o proponente incluiu nove referências relatando os resultados de UM estudo (estudo SELECT, referenciado neste relatório como Schlumberger 2015).

No documento apresentado pelo proponente não há descrição dos critérios de inclusão e exclusão, porém ao ler o documento, os seguintes critérios puderam ser identificados:

- Critérios de inclusão dos estudos (páginas 19 e 21):
  - Estudos clínicos randomizados (ECRs), metanálises e revisões sistemáticas
  - Uso de lenvatinibe (Lenvima®) em pacientes com câncer diferenciado da tireoide.
- Critério de exclusão de estudos:
  - Resumos de congresso
  - Inclusão concomitante de pacientes com outras indicações de uso de lenvatinibe
  - Inclusão apenas de participantes japoneses

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluído, o proponente usou os 10 primeiros itens da ferramenta proposta pela *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) [SIGN 2019]. Os resultados estão apresentados na Tabela 3, páginas 28 a 30 do documento apresentado pelo proponente.

Análise crítica da avaliação da qualidade da evidência feita pelo proponente: para a avaliação da certeza no corpo final das evidências, foi utilizada a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e tabela com o resumo dos achados corresponde à Tabela 5, páginas 52 e 53 do documento apresentado pelo proponente. De acordo com o proponente a certeza da evidência para todos os desfechos foi BAIXA ou MUITO BAIXA.

## 5.2. Avaliação crítica da demanda

A análise crítica da demanda apresentada pelo proponente foi realizada de acordo com o *checklist* para PTC (**ANEXO 1**) e está detalhada a seguir.

Quanto aos critérios de elegibilidade assumidos pelo proponente, esta análise crítica identificou as seguintes limitações:

- Para um PTC ou revisão sistemática, NÃO É RECOMENDADO o uso de limite quanto ao status da publicação (resumo, texto completo, estudos em andamento) [Higgins 2019];
- A metanálise NÃO É CONSIDERADA um desenho de estudo, mas um método estatístico/matemático para síntese quantitativa de estudos clínicos e metodologicamente homogêneos.

- Como trata-se de uma tecnologia recente, são esperados poucos pequenos e breves ensaios clínicos randomizados. Neste caso, SERIA RECOMENDADO a inclusão de estudos observacionais longitudinais comparativos (coortes ou caso-controles), caso existentes, para análise dos desfechos de segurança.
- Inclusão concomitante de pacientes com outras indicações de uso de lenvatinibe NÃO DEVERIA ser um critério de exclusão, pois é possível que tais estudos apresentem dados separados apenas para participantes com CDT.
- A exclusão de estudos que considerem apenas participantes japoneses NÃO É ACEITÁVEL.

PICO utilizado para esta análise crítica foi:

P = Pacientes com carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa.

I = Lenvatinibe (Lenvima®)

C = intervenções disponíveis no rol da ANS / saúde suplementar

O = sobrevida global, eventos adversos graves (desfechos primários), sobrevida livre de doença, eventos adversos gerais, qualidade de vida, taxa de resposta tumoral.

Quanto à busca por estudos, considerando a escassez de estudos e referências apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de confirmar a sensibilidade da busca. Para isso, uma nova estratégia de busca (mais sensível) foi construída para as bases utilizadas pelo proponente (Biblioteca Cochrane, Embase, LILACS e PubMed) e para mais duas fontes adicionais (Epistemonikos e ClinicalTrials.gov). As novas estratégias de busca foram construídas baseadas nos itens (P) e (I) do acrônimo PICO para a pergunta estruturada apresentada pelo próprio proponente. Enfatiza-se aqui que não é recomendado o uso dos itens (C) e (O) para a construção da estratégia de busca [Higgins 2019].

O **Quadro 3** apresenta a comparação dos resultados das estratégias de busca do proponente (reproduzida em 14/03/2019) e das estratégias de busca propostas nesta análise crítica (reproduzida

em 13/03/2020, com base nas recomendações do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019].

**Quadro 3.** Resultados comparativos entre as estratégias de busca do proponente para bases de dados eletrônicas versus estratégias de busca propostas.

Base de dados	Estratégia do proponente	Resultados (14/03/2019)	Estratégias de busca proposta	Resultados (13/03/2020)
Biblioteca Cochrane	thyroid cancer AND Lenvatinib	0	#1 MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees #2 (lenvatinib OR lenvima) #3 #1 AND #2	16
ClinicalTrials.gov	não realizada	-	(Thyroid Neoplasms) AND (Lenvatinibe OR Lenvima OR Lenvatinib)	23
EMBASE	<p>#1 ('thyroid cancer'/exp OR 'cancer, thyroid gland' OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid gland cancer' OR 'thyroid malignant tumor' OR 'thyroid malignant tumour' OR 'thyroidal cancer' OR 'thyroidal gland cancer')</p> <p>#2 ('lenvatinib'/exp OR '1 [4 [ (6 carbamoyl 7 methoxy 4 quinolinyl) oxy] 2 chlorophenyl] 3 cyclopropylurea' OR '4 [3 chloro 4 [(cyclopropylcarbamoyl) amino] phenoxy] 7 methoxyquinoline 6 carboxamide' OR '4 [3 chloro 4 [(cyclopropylamino) carbonyl] amino] phenoxy] 7 methoxy 6 quinolinecarboxamide' OR 'e 7080' OR 'e7080' OR 'er 203492-00' OR 'er203492-00' OR 'kispix' OR 'lenvatinib' OR 'lenvatinib mesilate' OR 'lenvatinib mesylate' OR 'lenvima' OR 'n [4 [ (6 carbamoyl 7 methoxyquinolin 4 yl) oxy] 2 chlorophenyl] n` cyclopropylurea')</p> <p>#3 ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled trial, randomized' OR 'randomised controlled study' OR 'randomised controlled trial' OR 'randomized controlled study' OR 'randomized controlled trial' OR 'trial, randomized controlled' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis' OR 'systematic review'/exp OR 'review, systematic'</p>	187	<p>#1 'thyroid cancer'/exp OR (Thyroid Neoplasms) OR (Neoplasm, Thyroid) OR (Thyroid Neoplasm) OR (Neoplasms, Thyroid) OR (Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Thyroid) OR (Carcinomas, Thyroid) OR (Thyroid Carcinomas) OR (Cancer of Thyroid) OR (Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancer) OR (Cancer, Thyroid) OR (Cancers, Thyroid) OR (Cancer of the Thyroid) OR (Thyroid cancer, follicular) OR (Adenocarcinoma, Follicular) OR (Thyroid Cancer, Papillary) OR (Cancer, Papillary Thyroid) OR (Cancers, Papillary Thyroid) OR (Papillary Thyroid Cancer) OR (Papillary Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancers, Papillary) OR (Thyroid Carcinoma, Papillary) OR (Carcinoma, Papillary Thyroid) OR (Carcinomas, Papillary Thyroid) OR (Papillary Thyroid Carcinomas) OR (Thyroid Carcinomas, Papillary) OR (Papillary Carcinoma Of Thyroid) OR (Papillary Thyroid Carcinoma) OR (Familial Nonmedullary Thyroid Cancer) OR (Nonmedullary Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nonmedullary Thyroid) OR (Carcinomas, Nonmedullary Thyroid) OR (Nonmedullary Thyroid Carcinomas) OR (Thyroid Carcinoma, Nonmedullary) OR (Thyroid Carcinomas, Nonmedullary)</p> <p>#2 'lenvatinib'/exp OR lenvatinib OR lenvatinibe OR 'e 7080' OR 'e-7080' OR lenvima</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 #3 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	407



	OR 'systematic review' OR 'systematic review (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)' OR 'systematic reviews' OR 'systematic reviews as topic' OR 'controlled study'/exp)  #4 #1 AND #2 AND #3			
Epistemonikos	não realizada	-	(Thyroid Neoplasms) AND (lenvatinib OR lenvima)	1
LILACS	thyroid cancer AND Lenvatinib AND randomized	73	#1 (tw:((Thyroid Neoplasms) #2 (tw:(Lenvatinibe OR Lenvatinib OR Lenvima)) #3 #1 AND #2	1
MEDLINE	#1 (((("Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR thyroid cancer)) AND Lenvatinib)) #2((((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))) OR ("Meta- Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis OR metaanalysis OR systematic review))	138	#1 ("Thyroid Neoplasms"[Mesh]) OR (Thyroid Neoplasms) OR (Neoplasm, Thyroid) OR (Thyroid Neoplasm) OR (Neoplasms, Thyroid) OR (Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Thyroid) OR (Carcinomas, Thyroid) OR (Thyroid Carcinomas) OR (Cancer of Thyroid) OR (Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancer) OR (Cancer, Thyroid) OR (Cancers, Thyroid) OR (Cancer of the Thyroid) OR ("Thyroid cancer, follicular" [Supplementary Concept]) OR (Thyroid cancer, follicular) OR (Adenocarcinoma, Follicular) OR ( "Thyroid Cancer, Papillary"[Mesh]) OR (Thyroid Cancer, Papillary) OR (Cancer, Papillary Thyroid) OR (Cancers, Papillary Thyroid) OR (Papillary Thyroid Cancer) OR (Papillary Thyroid Cancers) OR (Thyroid Cancers, Papillary) OR (Thyroid Carcinoma, Papillary) OR (Carcinoma, Papillary Thyroid) OR (Carcinomas, Papillary Thyroid) OR (Papillary Thyroid Carcinomas) OR (Thyroid Carcinomas, Papillary) OR (Papillary Carcinoma Of Thyroid) OR (Papillary Thyroid Carcinoma) OR (Familial Nonmedullary Thyroid Cancer) OR (Nonmedullary Thyroid Carcinoma) OR (Carcinoma, Nonmedullary Thyroid) OR (Carcinomas, Nonmedullary Thyroid) OR (Nonmedullary Thyroid Carcinomas) OR (Thyroid Carcinoma, Nonmedullary) OR (Thyroid Carcinomas, Nonmedullary) #2 ("lenvatinib" [Supplementary Concept]) OR lenvatinib OR lenvatinibe OR "4-(3-chloro-4-(N'-	275

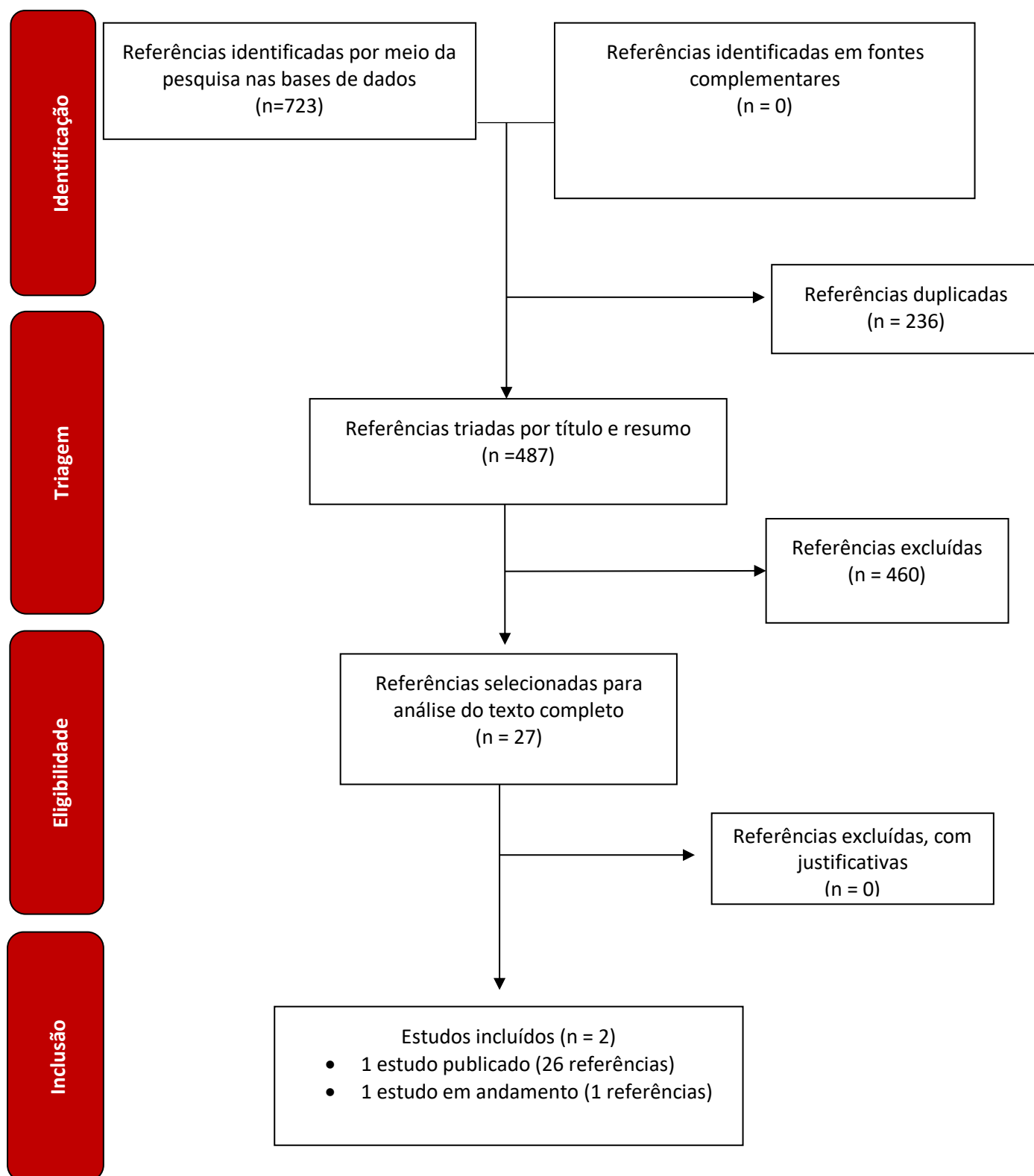
			cyclopropylureido)phenoxy)-7-methoxyquinoline-6-carboxamide 4-(3-chloro-4-((cyclopropylaminocarbonyl)amino)phenoxy)-7-methoxy-6-quinolinecarboxamide" OR "E 7080" OR "E-7080" OR Ienvima #3 #1 AND #2	
<b>Total</b>		<b>398</b>		<b>723</b>

Após a reprodução das novas estratégias de busca construídas, seguiu-se aqui para o processo de seleção de estudos de acordo os MESMOS critérios de elegibilidade apresentados pelo proponente, com exceção da inclusão de estudos publicados apenas como resumo.

Quanto ao processo de seleção dos estudos, o proponente apresentou um fluxograma com o processo completo para a inclusão de estudos. No entanto, apesar de apresentadas as razões para exclusão de estudos após a leitura na íntegra, o proponente não identificou (ou referenciou) os estudos excluídos.

Nesta análise crítica, a seleção foi feita por um único parecerista (considerando o objetivo deste relatório, ela não foi realizada por dois pesquisadores independente) por meio da plataforma Rayyan [Ouzzani 2016]. O processo foi realizado em duas etapas. Na primeira etapa foi feita leitura dos títulos e resumos de todas as referências recuperadas para identificação das referências potencialmente elegíveis. Na segunda etapa, os textos completos das referências selecionadas foram avaliados para confirmação de elegibilidade. O fluxograma do processo de seleção dos estudos encontra-se na **Figura 1**.

**Figura 1. Fluxograma da seleção de estudos realizada durante o relatório de análise crítica**



Com base na pergunta PICO estruturada apresentada no **Quadro 2**, o proponente incluiu nove referências que relatavam o único ensaio clínico randomizado identificado, o estudo SELECT. Considerando os mesmos critérios, esta análise crítica identificou DOIS ensaios clínicos randomizados (ECR):

- Um ECR finalizado (estudo SELECT), relatado em 25 referências [referência principal Schlumberger 2015].
- Um ECR em andamento, relatado em uma referência [NCT02966093].

Considerando que um dos estudos acima identificados ainda não foi finalizado e não tem resultados disponíveis, é possível observar que esta análise crítica incluiu o mesmo ECR incluído pelo proponente, o estudo SELECT. Assim, esta análise crítica confirma os achados apresentados pelo proponente sobre o número de estudos existentes até a data da busca.

### 5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo 2** descreve as principais características do estudo incluído na análise crítica, estudo SELECT

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluído, o demandante usou a ferramenta proposta pelo SIGN “Methodology Checklist 2: Controlled Trials”. No entanto a ferramenta não foi utilizada integralmente.

Neste relatório, para avaliar o risco de viés do estudo identificado foi utilizada a tabela de Risco de Viés da Cochrane apresentada no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Higgins 2019]. A avaliação do risco de viés, bem como as justificativas para cada julgamento, está apresentada no **Quadro 4**. Apesar de não recomendado que seja feito um julgamento geral do risco de viés do estudo, considerando os julgamentos de cada domínio, podemos assumir que o risco de viés do estudo SELECT é alto, principalmente associado ao viés de atrito.

**Quadro 4.** Avaliação do risco de viés do ensaio clínico SELECT

Domínio	Risco de viés	Justificativa para o julgamento
---------	---------------	---------------------------------

<b>Geração da sequência de alocação</b>	<b>Baixo</b>	<p>Texto: <i>“The randomization scheme will be reviewed and approved by an independent statistician and locked after approval. The randomization scheme and identification for each subject will be included in the clinical study report.”</i></p> <p>Comentário: o método de geração foi realizado por um estatístico independente e mascarado antes do início do estudo. (Informações retiradas do protocolo, publicado como material suplementar)</p>
<b>Sigilo de alocação</b>	<b>Baixo</b>	<p>Texto: <i>“Block randomization was performed centrally by means of an interactive voice-response and Web-response system.</i></p> <p>Comentário: o método para preservar o sigilo de alocação foi descrito e parece adequado (alocação por central independente)</p>
<b>Mascaramento participantes e equipe</b> (Desfecho objetivo: Sobrevida global)	<b>Baixo</b>	Comentário: Estudo duplo-cego. No protocolo é descrito características do placebo e estas parecem adequadas.
<b>Mascaramento participantes e equipe</b> (Desfechos subjetivos: Outros desfechos)	<b>Baixo</b>	Comentário: Estudo duplo-cego. No protocolo é descrito características do placebo e estas parecem adequadas.
<b>Mascaramento avaliadores do desfecho</b> (Desfecho objetivo: Sobrevida global)	<b>Baixo</b>	<p>Texto: <i>“Study drugs were administered by clinicians who remained unaware of the study-drug assignments until the occurrence of unacceptable toxic effects or disease progression as assessed by independent radiologic review.”</i></p>
<b>Mascaramento avaliadores do desfecho</b>	<b>Baixo</b>	<p>Texto: <i>“Study drugs were administered by clinicians who remained unaware of the study-drug assignments until the</i></p>

<b>(Desfechos subjetivos: Outros desfechos)</b>		<p><i>occurrence of unacceptable toxic effects or disease progression as assessed by independent radiologic review."</i></p> <p>Comentário: este foi um estudo aberto, mas é pouco provável que o julgamento deste desfecho tenha sido influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores.</p>
<b>Dados incompletos de desfechos</b>	<b>Alto</b>	Comentário: Apesar de ter sido feita análise por intenção de tratar, o estudo apresentou um número elevado de perdas e um desbalanço entre os grupos quanto à taxa de perdas (maior no grupo lenvatinibe: 17%).
<b>Relato seletivo</b>	<b>Baixo</b>	Comentário: Os desfechos planejados no protocolo foram relatados (NCT01321554).
<b>Outras fontes de viés</b>	Incerto	Comentário: o estudo foi planejado, conduzido e analisado pelo fabricante do medicamento. Não é possível saber o quanto este fato influenciou nos resultados apresentados.

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: sobrevida global, sobrevida livre progressão, tempo para progressão, taxa de resposta, taxa de controle da doença, qualidade de vida e eventos adversos. O **Quadro 5** apresenta os resultados dos desfechos para o estudo SELECT [Schlumberger 2015].

**Quadro 5.** Resultados dos desfechos do estudo SELECT [Schlumberger 2015]

<b>Desfecho/Intervenção</b>	<b>Lenvatinibe</b> (n = 261)	<b>Placebo</b> (n = 131)	<b>Estimativa de tamanho do efeito</b>
Sobrevida global, meses <i>mediana (IC95%)</i>	Não estimável (22,0 – Não estimável)	Não estimável (14,3 – Não estimável)	<p>HR = 0,62 (0,40 a 1,00)</p> <p><i>Apesar da estimativa pontual estimar diferenças importantes entre o grupo, não houve diferença estatística e um efeito nulo na sobrevida global não pode ser descartado.</i></p>

Sobrevida livre progressão, meses <i>mediana (IC95%)</i>	18,3 (15,1 a Não estimável)	3,6 (2,2 a 3,7)	HR = 0,21 (0,14 a 0,77) < 0,001 <i>maior com lenvatinibe</i>
Tempo para progressão, meses <i>média (IC95%)</i>	Não relatado	Não relatado	-
Taxa de resposta, <i>n</i> (%)	169 (63.2%)	2 (1.5%)	OR = 28,18 (12,46 a 66,86) < 0,001 <i>maior com lenvatinibe</i>
Taxa de controle da doença, <i>n</i> (%)	229 (87,5%)	73 (55,7%)	OR = 5,05 (IC 95% 2,98 a 8,54) <i>maior com lenvatinibe</i>
Qualidade de vida	Não relatado	Não relatado	-
Eventos adversos graves (proporção de pacientes com eventos adversos grau 3 ou maior), <i>n</i> (%)	198 (75,9%)	13 (9,9%)	RR* = 7,64 (4,54 a 12,86) <i>Risco maior com o lenvatinibe</i>
Eventos adversos totais (proporção de pacientes com eventos adversos), <i>n</i> (%)	254 (97,3%)	78 (59,5)	RR* = 1,63 (1,42 a 1,88) <i>Risco maior com o lenvatinibe</i>

HR: *Hazard Ratio* (razão de riscos); IC95%: Intervalo de confiança de 95%; NA: não apresentado no documento principal (apenas no apêndice que não estava disponível); RR: Risco Relativo; \* Cálculo estimado no software Review Manager 5.3.

Para a avaliação da certeza no corpo final das evidências, o proponente utilizou a abordagem GRADE [Guyatt 2008]. Neste relatório, também foi utilizado a plataforma GRADEpro [GRADEpro GDT 2015]. De acordo com o proponente a certeza da evidência para todos os desfechos foi MUITO BAIXA a BAIXA. No entanto, várias justificativas estão inconsistentes e/ou incorretas. O proponente reduziu a certeza

da evidência por “inconsistência” em um desfecho, e o julgamento foi de que o “intervalo de confiança é muito amplo”, o que é inadequado. O proponente parece ter reduzido a certeza da evidência apenas por haver um estudo financiado pela indústria, porém isso não configura necessariamente viés de PUBLICAÇÃO.

Por estes motivos, foi realizada nova avaliação da certeza da evidência neste relatório de avaliação crítica. O sumário com a certeza da evidência para cada desfecho está apresentado no **Quadro 6**.

Assim, de acordo com o GRADE reaplicado nesta análise crítica, a certeza no corpo final da evidência existente é BAIXA a MODERADA. A redução da certeza se deveu a imprecisão e ao alto risco de viés de atrito do único estudo incluído.

**Quadro 6.** Certeza no corpo final das evidências para cada desfecho (GRADE)

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risco com lenvatinibe	Risco com placebo			
Sobrevida global, meses mediana (IC95%)	<b>Baixo</b>  0 por 100	-	<b>HR = 0,62</b> (0,40 a 1,00)	392 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>
Sobrevida livre progressão, meses mediana (IC95%)	<b>Baixo</b>  0 por 100	-	<b>HR 0,21</b> (0,14 a 0,77)	392 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>
Taxa de resposta <i>n</i> (%)	0 por 100	-	<b>OR 28,18</b> (12,46 a 66,86)	392 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>



Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certainty of the evidence (GRADE)
	Risco com lenvatinibe	Risco com placebo			
Taxa de controle da doença n (%)	0 por 100	-	<b>OR 5,05</b> (2,98 a 8,54)	392 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>
Eventos Adversos Graves avaliado com: Grau ≥3	0 por 100	-	<b>RR 7,64</b> (4,54 a 12,86)	392 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>
Eventos Adversos - Geral	0 por 100	-	<b>RR 1,63</b> (1,42 a 1,88)	392 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>

**O risco no grupo de intervenção** (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o **efeito relativo** da intervenção (e seu IC 95%).  
**Explicações:** a) Imprecisão. Intervalo de confiança amplo, compatível com importante efeito ou efeito nulo.  
b) Alto risco de viés de atrito.

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; RR: Risk ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect

**Moderate certainty:** We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different

**Low certainty:** Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect

**Very low certainty:** We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

## 5.4. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade (9736506\_511504\_AES), que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas

diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. O *checklist* da análise crítica encontra-se no **Anexo 3** do presente documento.

A avaliação de custo-efetividade apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros:

- Modelo: foi utilizado um modelo de Markov incluindo três estados: estável (pré-progressão, progressão da doença, óbito).
- Perspectiva: saúde suplementar.
- Horizonte temporal: Tempo de vida (*Lifetime*), com início da doença em 60 anos.
- População-alvo: pacientes com câncer de tireoide refratário a iodoterapia.
- Comparadores: lenvatinibe *versus* tratamento usual, não específico (placebo).
- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade:
  - anos de vida ganho, derivados do estudo SELECT.
  - anos de vida ajustados pela qualidade, nenhum estudo primário avaliou diretamente a utilidade dos pacientes tratados com lenvatinibe. Os autores utilizaram uma análise publicada [Fordham 2015] para derivar valores de utilidade, a partir das estimativas de desfechos clínicos apresentados pelo estudo SELECT.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos (medicamento, exames de monitoramento e acompanhamento, procedimentos) e relacionados aos eventos adversos para cada um dos comparadores (a proporção de eventos adversos foi baseada no estudo SELECT). O consumo de recursos foi baseado a partir de uma publicação prévia [Carhill 2013], que é um guia de prática e monitoramento destes pacientes.
- Custos: a valoração dos recursos foi assim estabelecida:
  - Medicamentos: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o preço fábrica com 18% de ICMS (PF 18%) (atualização de março de 2019).
  - Monitoramento, progressão e pós progressão: Apesar de não estar claro no documento, aparentemente foi utilizado o CBHPM 5ª edição.
  - Eventos adversos: opinião de especialistas (apresentadas na tabela 6 do documento submetido pelo proponente 9736506\_511504\_AES)

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou as razões de custo efetividade incremental (RCEI) apresentadas na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Razões de custo-efetividade incremental (RCEI) do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente

Item	Efetividade (anos de vida ganhos)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI
Lenvatinibe	2,12	0,18	508.811,52	68.558,22	376.391,28
Placebo	1,94		440.252,63		
Item	Efetividade (AVAQ)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Lenvatinibe	0,98	0,13	508.811,52	68.558,22	513.519,22
Placebo	0,85		440.252,63		

O proponente apresentou nas tabelas 12 e 13 (páginas 28 e 29 do documento submetido pelo proponente, 9736506\_511504\_AES) análises de sensibilidade univariadas para os desfechos incluídos. Na análise foram variadas as taxas de descontos, os valores de utilidade e custos relacionados aos eventos adversos.

A análise de sensibilidade probabilística foi apresentada nas figuras 5 e 6 (página 30 do documento submetido pelo proponente, 9736506\_511504\_AES). 100% dos RCEIs estimados para os dois desfechos, estavam acima do limiar de custo efetividade estabelecido pelo proponente (valor equivalente a 3 PIBs/per capita).

### 5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise crítica da AIO encontra-se no **Anexo 4** do presente documento.

A AIO (9736506\_558454\_AIO) apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

*1) Definição da doença*

Pacientes com câncer de tireoide refratário a iodoterapia.

*2) Modelo*

Modelo dinâmico apresentado no software Microsoft Excel.

*3) Perspectiva*

AIO realizada sob a perspectiva da saúde suplementar.

*4) Horizonte temporal*

Foi considerado um horizonte temporal de cinco anos.

*5) Cenários adotados para comparação:*

- Cenário referência (A): cenário atual no qual o reembolso da nova técnica não é realizado. O proponente considerou aqui também os custos atuais com cuidados de suporte. Considerando que os custos com cuidados de suporte podem extremamente variados e não há estimativas realísticas para tal, seria mais razoável desconsiderá-los nos cenários (A) e (B) para não acrescentar mais imprevisão à AIO.
- Cenário projetado (B): simula o reembolso lenvatinibe, considerando também os custos com cuidados de suporte, segundo estimativas do proponente.

*6) Comparador*

Foi considerada a terapia atualmente disponível na saúde suplementar, que inclui terapia de suporte (denominada pelo proponente como cuidados paliativos).

*7) Participação no mercado*

Não houve apresentação de progressão da participação do mercado pelo proponente. Pela AIO bruta apresentada no Excel, fica implícito que na AIO proposta foi assumido uma participação no mercado de 100% no primeiro ano, para o reembolso do lenvatinibe. Para a AIO proposta por este relatório de avaliação crítica foi utilizada progressão estimada considerando uma alta difusão do lenvatinibe, pelo fato de não haver tecnologia alternativa no rol (**Tabela 2**).

**Tabela 2.** Progressão estimada de participação no mercado (proposta neste relatório)

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lenvatinibe	0%	0%	0%	0%	0%
Terapia padrão/Não específica	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Lenvatinibe	80%	90%	100%	100%	100%
Terapia padrão/Não específica	20%	10%	0	0	0

#### 8) Delimitação da população de interesse

Foi baseada em dados secundários de pacientes cobertos por plano de saúde e uma estimativa epidemiológica. Foi assumido que 5% dos pacientes com carcinoma de tireoide são refratários a iodoterapia e este dado foi referenciado. Para a AIO proposta neste relatório, manteve-se a estimativa do proponente (**Quadro 7**).

**Quadro 7.** Estimativa do número de pacientes elegíveis, atendidos pela saúde suplementar  
(assumida pelo proponente e pelo presente relatório)

Ano	Total
Ano 1	76
Ano 2	77
Ano 3	78
Ano 4	79
Ano 5	80

#### 9) Custos considerados

O proponente utilizou os mesmos parâmetros de utilização de recursos e custos apresentados pela avaliação de custo-efetividade (apresentado na seção 5.4 deste relatório).

Além dos custos diretos dos medicamentos, o proponente usou as estimativas do estudo SELECT de eventos adversos e adicionou recursos de seguimento, principalmente relacionados à exames complementares.

As estimativas de custo de eventos adversos e a necessidade de exames, são basicamente provenientes de opinião ou consenso de especialistas. O fato de a estimativa de eventos adversos ser baseada num estudo único e relativamente pequeno, aumenta substancialmente a incerteza relacionada aos parâmetros da AIO proposta.

Considerando as inconsistências identificadas na AIO apresentada pelo proponente, uma nova AIO foi apresentada neste relatório, utilizando a planilha padrão da ANS, para estimar um impacto orçamentário baseado apenas no custo incremental da adição do medicamento no mercado (análise determinística).

Apesar de ser um modelo teórico, a estimativa do modelo proposto é uma apresentação conservadora do impacto da inclusão do lenvatinibe, uma vez que se espera que o número de eventos adversos e exames de acompanhamento sejam naturalmente maiores no grupo com maior sobrevida (neste caso, no lenvatinibe).

A base de custo da medicação foi realizada com a dose diária recomendada (24mg) e o custo mensal do tratamento estimado, considerando o CMED mar/2019 (PF, 18%), foi de R\$ 19.213,83 por paciente.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente e a nova análise proposta estão apresentadas a seguir nas **Tabelas 3 e 4 e Figura 2**.

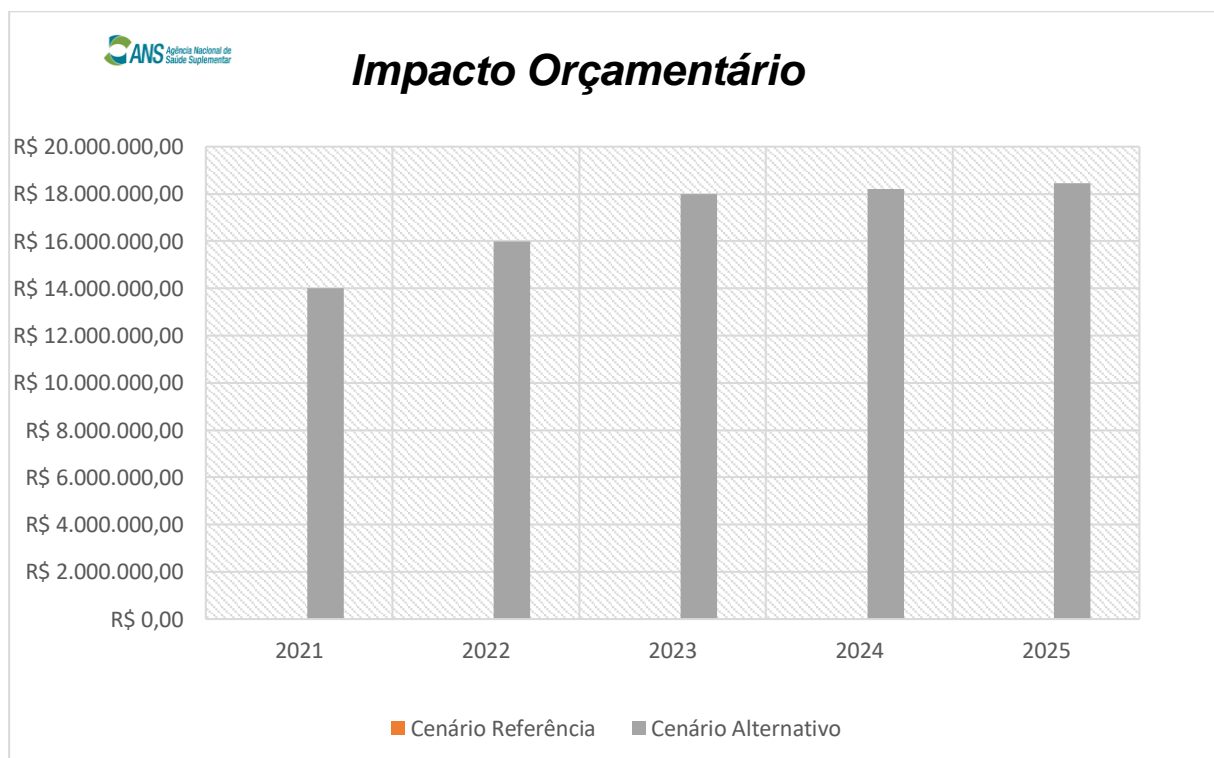
**Tabela 3.** Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	R\$ 11.353.103,94	R\$ 14.523.941,13	R\$ 3.170.837,19
Ano 2	R\$ 24.643.363,14	R\$ 27.168.237,13	R\$ 2.524.874,00
Ano 3	R\$ 34.448.755,79	R\$ 36.996.826,65	R\$ 2.548.070,86
Ano 4	R\$ 38.869.081,77	R\$ 43.608.409,52	R\$ 4.739.327,75
Ano 5	R\$ 39.409.115,28	R\$ 46.412.525,33	R\$ 7.003.410,05
	R\$ 148.723.419,92	R\$ 168.709.939,76	R\$ 19.986.519,85

**Tabela 4.** Análise de impacto orçamentário proposta neste relatório

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	0	R\$ 14.018.410,37	R\$ 14.018.410,37
Ano 2	0	R\$ 15.978.221,03	R\$ 15.978.221,03
Ano 3	0	R\$ 17.984.144,88	R\$ 17.984.144,88
Ano 4	0	R\$ 18.214.710,84	R\$ 18.214.710,84
Ano 5	0	R\$ 18.445.276,80	R\$ 18.445.276,80
	0	R\$ 84.640.763,92	R\$ 84.640.763,92

**Figura 2.** Gráfico com o impacto orçamentário proposto no relatório.



Comparando-se o resultado das duas análises, percebe-se uma diferença de R\$ 64.654.244,00 entre os impactos orçamentário incrementais estimados. A AIO do proponente apresenta uma inconsistência relacionada aos custos da terapia de suporte atual (cuidados paliativos): foram

assumidos valores que se elevaram de modo importante ao longo dos anos projetados, mesmo com um aumento discreto da população estimada (acréscimo de apenas um paciente ao ano). As justificativas para estes valores não foram identificadas nos documentos apresentados pelo proponente. Deste modo, acredita-se que a nova AIO apresentada neste relatório de análise crítica seja a mais adequada, considerando os dados disponíveis na literatura e os parâmetros utilizados.

## 5.6. Avaliação por outras agências de ATS

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

O NICE possui avaliação conjunta (2018) do lenvatinibe e sorafenibe para pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado, após tratamento com iodo radioativo (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta535/chapter/1-Recommendations>) . A análise da evidência para o lenvatinibe foi realizada com base no mesmo estudo incluídos neste relatório de avaliação crítica [SELECT]. A recomendação é favorável ao uso desta intervenção. É relatado que o RCEI é alto para o esperado pelo NICE, porém pelo fato de não haver alternativa para o tratamento destes pacientes, recomenda-se o uso da intervenção.

- *A Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*

O CADTH possui avaliação de 2016 do lenvatinibe para pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado, após tratamento com iodo radioativo (<https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details>). A análise da evidência para o lenvatinibe foi realizada com base no mesmo estudo incluídos neste relatório de avaliação crítica [SELECT]. A recomendação é favorável ao uso desta intervenção desde que o custo seja negociado a um preço aceitável, pois com o limiar utilizado pelo CADTH para a análise de custo-efetividade, esta intervenção não pode ser considerada custo-efetiva.

- Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec)

Até a presente data não foi identificado, no website da Conitec, um documento de avaliação da incorporação do lenvatinibe para pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado, após tratamento com iodo radioativo.



## **5.7. Implementação**

Não foram identificadas particularidades na implementação da tecnologia como, por exemplo, necessidade de adequação de infraestrutura para a sua correta utilização, equipamentos, uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos.

## **5.8. Considerações finais**

Esta análise crítica identificou um ensaio clínico fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. Neste ensaio clínico (n=392), o lenvatinibe foi comparado com o placebo em pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide refratário ao tratamento com radioiodoterapia.

Este estudo identificou evidências de baixa a moderada certeza mostrando que o lenvatinibe tem benefícios clínicos na taxa livre de progressão, taxa de resposta e taxa de controle da doença. Apesar de não haver diferença estatística entre os grupos, o intervalo de confiança da análise de sobrevida global é compatível com um benefício clinicamente importante do lenvatinibe. Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves) foram mais frequentes com o lenvatinibe.

A análise de custo-efetividade apresentada pelos proponentes mostra um RCEI muito alto, devido ao custo elevado da intervenção.

O impacto orçamentário conservador projetado por este relatório de análise crítica estimou um impacto de R\$ 84.640.763,92 em 5 anos. Para a possível incorporação desta tecnologia deve-se levar em conta:

- (1) o possível benefício clínico frente ao placebo,
- (2) o fato de até o momento não haver alternativa incorporadas no Rol,
- (3) o custo elevado do tratamento anual para cada paciente,
- (4) o possível custo de oportunidade em se incorporar uma tecnologia com preço tão elevado,
- (5) a possibilidade de mecanismos de negociação de preço pelo atual formato de incorporação da ANS.

## 6. REFERÊNCIAS

Anvisa 2019. Lenvima®. Mesilato de lenvatinibe. Disponível em:

[http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp). Acessado EM 11 de fevereiro de 2020.

GRADEpro GDT 2015. Hamilton (ON): McMaster University 2015 (developed by Evidence Prime).  
GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Computer program]. Disponível em:  
[gradepr.org](http://gradepr.org).

Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* (Clinical research ed). 2008;336(7650):924-6.

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane, 2019. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).

NCT02966093. A Trial of Lenvatinib (E7080) in Radioiodine (131 I)-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in China. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02966093>. Acessado em 13 de março de 2020.

Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016;5(1):210.

Schlumberger M, et al. Lenvatinib versus Placebo in Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015;372: 621–30.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]. Methodology checklist 2: randomised controlled trials. Disponível em: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>. Acessado em 11 de fevereiro de 2020.

**Anexo 1.** Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

**COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019**

*Lenvatinibe para tratamento de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Informações preliminares</b>							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x	x			-
Autores	2	Identifica os autores.	x				capa
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	x				5 a 7
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	x				5 a 7
<b>Contextualização</b>							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				19
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.		x			19

Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x		20
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			x		20 a 21
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	x				20
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				20
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				20
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.		x			-
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		x			-
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				21
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.			x		21
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				21
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		x			-

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.			x		24
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			x		30
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				31 a 50
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				31 a 50
<b>Discussão</b>							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.		x			-
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				61
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		x			-
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
<b>Outros</b>							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				62

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não foi apresentada declaração de conflitos de interesse
6	Parcial	Um dos comparadores considerado no PTC foi o sorafenibe, medicamento oral não disponível na saúde suplementar para CDT. Portanto, os dados sobre esta comparação não foram considerados na análise crítica do PTC.
7.1	Parcial	Em se tratando se uma nova tecnologia, seria recomendado buscar em bases de estudos em andamento e na literatura cinzenta
7.2	Parcial	As estratégias de busca não seguem as recomendações para um busca sensível, utilizando termos MeSH
8.1	Não	Não apresenta critérios claros para inclusão de estudos.
8.2	Não	Não apresenta critérios claro para exclusão de estudos.
8.4	Parcial	Em se tratando se uma nova tecnologia, seria recomendado considerara adicionalmente estudos observacionais longitudinais comparativos para avaliação de desfechos de segurança
8.6	Parcial	Não apresenta a lista completa dos 31 estudos excluídos e as razões para exclusão.
9.1	Parcial	Um ECR em andamento não foi identificado na busca.
10	Não	Não há seção 'Discussão'.
12 a 14	Não	As recomendações, relevância clínica e contextualização não consideram a relevância clínica dos resultados encontrados com o uso de lenvatinibe.

Anexo 2. Quadro-resumo das características do estudo incluído SELECT [Schlumberger 2015]

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo, país	Status	População, tamanho da amostra	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos	Qualidade /risco de viés do estudo	Financiamento
Schlumberger 2015	Ensaio clínico randomizado, fase 3, multicêntrico	Finalizado	Inclusão: > 18 anos, carcinoma diferenciado de tireoide, refratários a terapia com iodo  Amostra: 392	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lenvatinibe 24 mg/dia por via oral (doses reduzidas a depender de tolerância de cada paciente) (n=261)</li> <li>• Placebo (n=131).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Taxa de resposta</li> <li>• Taxa de controle da doença</li> <li>• Segurança</li> </ul>	Alto risco de viés de atrito	Privado (indústria farmacêutica)

**Anexo 3:** Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Lenvatinibe para tratamento de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Elementos de identificação</b>							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				capa
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				capa
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.	x				6
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.	x				6
<b>Métodos analíticos</b>							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	x				11



Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		x			-
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				11
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				10-11
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				12
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x				12
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	x				13
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.	x				13
Mensuração e valor dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.			x		12

Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			x		14-23
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	x				23-24
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	x				25
<b>Resultados</b>							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			x		14-23
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				27
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.			x		27-30

Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x			-
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				32-34

**Fontes:**

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed. Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27. Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

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

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
13	Parcial	A avaliação da utilidade não foi realizada por nenhum estudo encontrado. O proponente utilizada uma mensuração indireta para estimar a utilidade dos pacientes tratados com lenvatinibe.
14	Parcial	As estimativas de custo de eventos adversos e consumo de exames adicionais foi baseada em consenso de especialistas.
18	Parcial	Alguns parâmetros não foram apresentados, principalmente as distribuições utilizadas nas análises de sensibilidade probabilística.

20	Parcial	Não apresenta curva de aceitabilidade
21	Não	Não sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Não Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.
22	Não	Não declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.

**Anexo 4.** Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

*Lenvatinibe para tratamento de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado ou metastático, refratário ao tratamento convencional cirúrgico aliado à radioiodoterapia, supressão hormonal e radioterapia externa*

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições fundamentais da análise</b>							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	x				6-7
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	x				9-10
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	x				15
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	x				18
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	x				19
<b>Cenários a serem avaliados</b>							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.		x			-
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	x				15-16

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				15-16
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
<b>População-alvo</b>							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				11-12
<b>Definição de subgrupos</b>							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.		x			-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.		x			-
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.	x				19-23
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.	x				19-23
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	x				23

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				x	-
<b>Impacto orçamentário estimado e discussão</b>							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	x				11
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.			x		24
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			x		24
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x			-
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.					

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

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

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
6	Não	Não apresenta quotas de mercado, porém pela planilha parece estar implícito que o proponente usou 100% de utilização de lenvatinibe em todos os anos do cenário projetado.
20 e 21	Parcial	As estimativas do custo do cenário base estão inconsistentes e muito elevadas. Por exemplo, de 2020 a 2021 houve um acréscimo de mais de R\$ 13.000.000 no cenário base (100% cuidados paliativos), porém o aumento projeto da população é de apenas 1 paciente. No ano de 2023 a 2024, esta diferença foi de menos de R\$ 1.000.000 e o motivo desta inconsistência não foi apresentado pelo proponente. Neste relatório de avaliação crítica, foi apresentado um impacto considerando apenas o custo do medicamento, e o impacto calculado foi substancialmente maior do que o apresentado pelo proponente.
22	Não	Não apresenta discussão. Há apenas uma seção com considerações finais e recomendações que não abrange completamente as limitações da análise.
23	Não	Não declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo



