

Modelo de custo efetividade da adoção de LENVIMA® (Lenvatinibe) para o tratamento de câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia

Relatório preliminar para: United Medical

Equipe técnica:

Dayane Carvalho, Tecg°

Teresa Raquel de Moraes Andrade, MsC

Marcelo Cunio Machado Fonseca, Md. PhD

São Paulo, abril de 2019

Sumário

Lista de tabelas.....	4
Lista de figuras	5
RESUMO EXECUTIVO	6
1. INTRODUÇÃO	7
1.1. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da doença	7
1.2. Classificação Internacional de Doenças	8
1.3. Aspectos epidemiológicos da doença	8
1.4. Tratamentos recomendados	9
1.4.1. Doença refratária à radioiodoterapia.....	10
1.5. Descrição da tecnologia.....	10
2. MÉTODOS	11
2.1. População em estudo e subgrupos.....	11
2.2. Perspectiva da análise.....	11
2.3. Alternativas comparadas	11
2.3.1. Tratamento atual	11
2.3.2. Tratamento avaliado	11
2.4. Horizonte temporal	12
2.5. Taxa de desconto	12
2.6. Desfecho de saúde utilizado para o modelo	12
2.7. Medidas de efetividade.....	12
2.7.1. Probabilidade de transição no modelo.....	12
2.7.2. Uso de recursos para o LENVIMA®	14
2.7.3. Uso de recursos para o placebo	17
2.7.4. Utilidade	18
2.8. Estimativa de recursos despendidos	18
2.8.1. Custo medicamentoso	18
2.8.2. Eventos adversos	19
2.8.3. Custo do monitoramento	20
2.8.4. Custo do acompanhamento da doença estável	22
2.8.5. Custo da progressão da doença	22
2.9. Faixa de custo utilidade	23
2.10. Métodos de modelagem.....	23

2.11.	Pressupostos do modelo.....	24
2.12.	Métodos analíticos de apoio.....	25
2.12.1.	Análise de sensibilidade univariada	25
2.12.2.	Análise de sensibilidade probabilística	26
3.	RESULTADOS	27
3.1.	Caso base	27
3.2.	Análise de sensibilidade univariável	27
3.2.1.	Custo efetividade por LYG.....	27
3.2.2.	Custo efetividade por QALY	28
3.3.	Análise de sensibilidade probabilística.....	29
3.3.1.	Custo efetividade por LYG.....	29
3.3.2.	Custo efetividade por QALY	30
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	32
	ANEXO 1 - Análise comparativa do LENVIMA® com NEXAVAR® (Sorafenibe).....	35

Lista de tabelas

Tabela 1. Monitoramento do tratamento - LENVIMA®	15
Tabela 2. Eventos adversos do grupo LENVIMA®.....	17
Tabela 3. Eventos no braço placebo.....	18
Tabela 4. Utilidades	18
Tabela 5. Custos dos recursos medicamentosos.....	19
Tabela 6. Custos dos recursos de monitoramento e tratamento dos eventos adversos ...	19
Tabela 7. Custos dos recursos de monitoramento	20
Tabela 8. Custos.....	22
Tabela 9. Parâmetros variados na análise univariável	26
Tabela 10. Parâmetros variados na análise probabilística	27
Tabela 11. Resultados caso base.....	27
Tabela 12. Análise de sensibilidade univariável.....	28
Tabela 13. Análise de sensibilidade univariável.....	29
Tabela 14. Custo comprimido do NEXAVAR®.....	35
Tabela 15. Probabilidade de ocorrer os eventos adversos.....	35
Tabela 16. Custo dos eventos adversos	36
Tabela 17. Utilidades	36
Tabela 18. Resultados caso base.....	37

Lista de figuras

Figura 1. Modelo de Markov com três estados de saúde e cinco transições.....	12
Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (ajustada).	13
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida global.....	14
Figura 4. Modelo de Markov	24
Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações	30
Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações	30

RESUMO EXECUTIVO

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

Perspectiva da análise: Sistema Suplementar de Saúde – sistema privado de saúde brasileiro.

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

Métodos: um modelo de Markov foi construído para esse modelo para refletir a progressão do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia. O modelo é composto por 5 estados de saúde, e o período considerado foi do tempo de vida útil. Foram inseridos custos devido ao tratamento, monitoramento da doença e do tratamento, cuidados devidos aos eventos adversos, custo devido a progressão da doença.

Resultados: de acordo com esse modelo, após o tratamento contínuo até a progressão do paciente com o uso do LENVIMA® em pacientes adultos com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia quando com cuidados paliativos, mostra um aumento de 0,18 anos de vida ganho e 0,13 anos de vida ganho ajustado pela qualidade com uma diferença de custo de R\$ 68.558,89.

Conclusões: a utilização do LENVIMA® para tratar pacientes adultos com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia quando com cuidados paliativos, mostra uma razão de custo efetividade incremental (ICER) de R\$ 376.091,28 por anos de vida ganho e R\$ 513.019,22 por anos de vida ganho ajustados pela qualidade.

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/Iarc, 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 indicada 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

A análise de custo-efetividade foi realizada para avaliar a inclusão do lenvatinibe (Lenvima®) para o tratamento do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia (CDT-RIT) no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde instituído pela Agência Nacional de Saúde Suplementar, e foi elaborada seguindo as orientações da Diretriz Brasileira de Avaliação Econômica¹³. Para isso, foi utilizado como base um modelo de custo-efetividade publicado na literatura¹⁴.

2.1. População em estudo e subgrupos

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

2.2. Perspectiva da análise

A perspectiva de análise é a do Sistema Suplementar de Saúde – sistema privado de saúde brasileiro.

2.3. Alternativas comparadas

2.3.1. Tratamento 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, manejo dos sintomas.

2.3.2. Tratamento avaliado

A análise tem por objetivo avaliar o medicamento Lenvima® (lenvatinibe) 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.

2.4. Horizonte temporal

Foi considerado como horizonte temporal o tempo de vida útil com a doença com início em 60 anos.

2.5. Taxa de desconto

A taxa de desconto aplicada na análise foi de 5% ao ano, com variação para análise de sensibilidade de 0% a 10%, conforme recomendado na diretriz brasileira.¹³

2.6. Desfecho de saúde utilizado para o modelo

Os desfechos em saúde considerados no modelo foram custo efetividade por ano de vida ganho e custo efetividade por ano de vida ganho ajustado pela qualidade.

2.7. Medidas de efetividade

2.7.1. Probabilidade de transição no modelo

O modelo de Markov incluiu três estados de saúde: estável (pré-progressão), progressão da doença e óbito. Os pacientes entram no estudo se tiveram progressão nos últimos 14 meses (estável), e podem permanecer estáveis ou progredir mais. Os pacientes podem morrer do estado estável ou do estado progredido. A simulação termina quando todos os pacientes morrem devido a doença.

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 1. Modelo de Markov com três estados de saúde e cinco transições

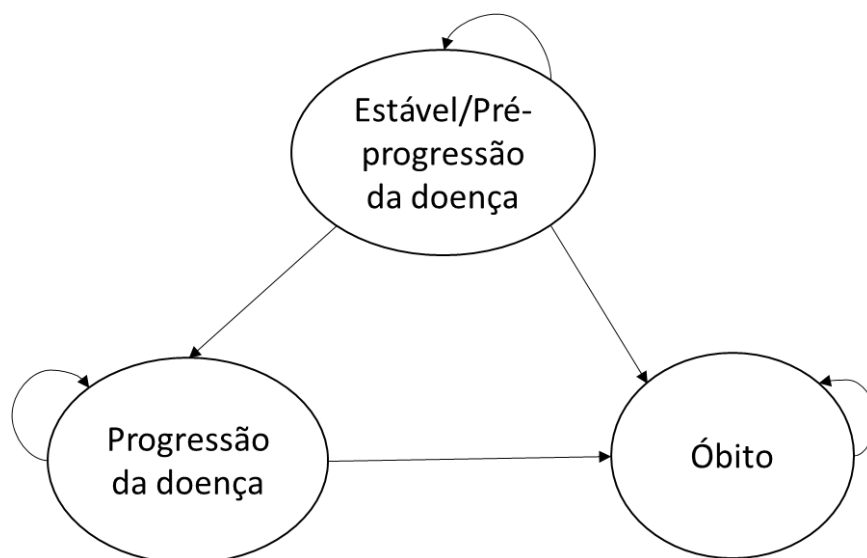
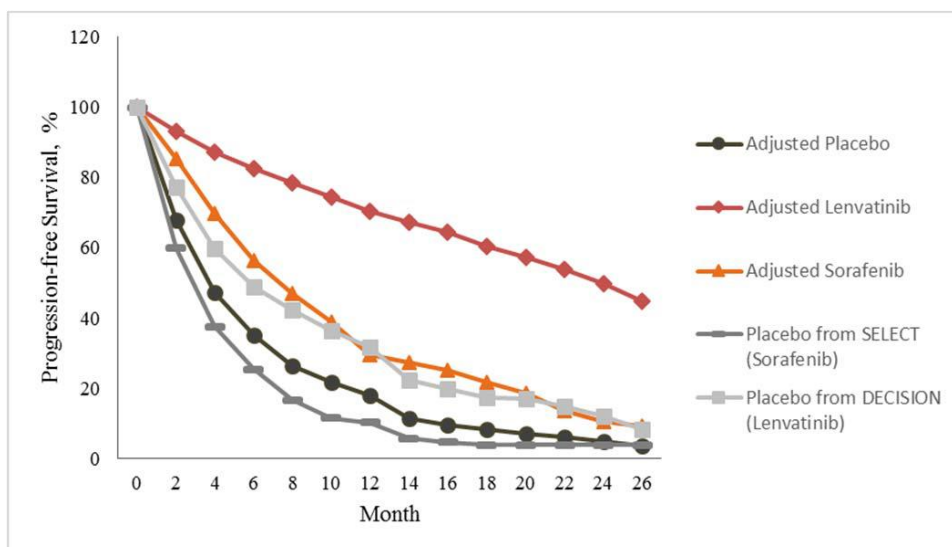
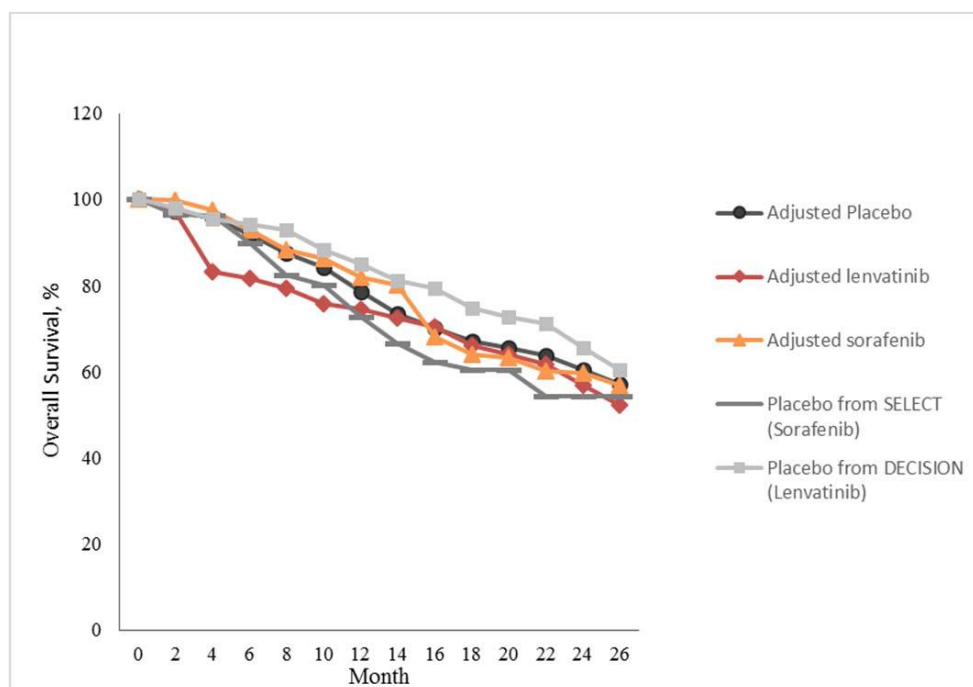


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier para sobrevida livre de progressão (ajustada).



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)

2.7.2. Uso de recursos para o LENVIMA®

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 1), sendo eles realizados 2 vezes no primeiro ciclo e uma vez nos ciclos subsequentes.

Tabela 1. 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)</i> <i>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)	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 corionico qualitativo (HCG-Beta-HCG), pesquisa	4.03.05.75-9
	Hormônio gonodotrófico corionico 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 2) com grau maior que 3-4 com incidência maior que 25% ou que têm um custo de tratamento muito alto. Também foi considerado o tratamento pós progressão.

Tabela 2. 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%

2.7.3. Uso de recursos para o placebo

Para o paciente com doença estável, considerou-se 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 para embolismo pulmonar e hipertensão (Tabela 3).

Tabela 3. Eventos no braço placebo

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

2.7.4. Utilidade

O estudo clínico SELECT não coletou informações de utilidades para os pacientes que progrediram. Portanto foi considerada a utilidade de 0,5 para o estado base do paciente, conforme a estudo de Fordham et al (2015)¹⁶.

Para os pacientes em tratamento foi aplicada a desutilidade de acordo com os eventos adversos. Para pacientes com uma nova progressão da doença de acordo com o protocolo definido no estudo, foi utilizado o limite inferior do intervalo de confiança de 95% da utilidade progressiva de Fordham et al (2015)¹⁶, que indica que esta foi uma segunda progressão da doença para esses pacientes (Tabela 4).

Tabela 4. Utilidades

	Utilidades	Referência
Estado base	0,5	Fordham et al ¹⁶
Início do tratamento com LENVIMA®	0,43	SELECT ⁶ ; Brose et al (2014) ⁷ ; Fordham et al (2015) ¹⁶ ; Doyle et al (2008) ¹⁷ ; Lee et al (2015) ¹⁸ ; Lewis et al (2010) ¹⁹ ; Nafees et al (2008) ²⁰ ; Wang et al (2011) ²¹
Descontinuação do tratamento com LENVIMA®	0,47	SELECT ⁶ ; Brose et al (2014) ⁷ ; Fordham et al (2015) ¹⁶ ; Lee et al (2015) ¹⁸ ; Lewis et al (2010) ¹⁹ ; Nafees et al (2008) ²⁰
Progressão da doença	0,4	Fordham et al (2015) ¹⁶

2.8. Estimativa de recursos despendidos

2.8.1. 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/2019²² (Tabela 5).

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.

2.8.2. 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 (Tabela 6).

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 et al (2017) ²³
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) ²⁴
Estomatite	R\$ 2.874,03	Custo da infecção (Piha et al, 2011) ²⁴
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

¹ A dose foi reduzida por conta dos eventos adversos.

		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) ²⁴
AVC hemorrágico	R\$ 18.346,44	Custo da internação clínica, segundo UNIDAS 2017/2018 ²⁵
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

2.8.3. 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
Clearance 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
Bartituros, 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
Frutosúria, 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
Lipoides, 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 reductoras, 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	

2.8.4. Custo do acompanhamento da doença estável

Foi considerado o custo de um exame de imagem, ultrassom²⁶, 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

2.8.5. 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)²⁷ 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.

2.9. Faixa de custo utilidade

Segundo as Diretrizes Metodológicas de Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde¹³, publicada pelo Ministério da Saúde, recomenda-se que os estudos econômicos apresentados incluam as curvas de aceitabilidade com amplas faixas de análise, mas incluindo o valor de uma a três vezes o produto interno bruto *per capita* do país por QALY. Entretanto, essa análise é apenas uma recomendação, dado que no Brasil não há uma faixa de custo-utilidade incremental oficial para a incorporação de novas tecnologias na ANS.

Serão consideradas para a análise dois níveis de “valor limite”: o valor de um produto interno bruto *per capita* (R\$ 31.587,00, valor referente ao ano de 2017, de acordo com os indicadores do IBGE²⁸) e três vezes o valor do produto interno bruto *per capita* (R\$ 94.761,00).

Deste modo, segundo os critérios da OMS, um procedimento ou tecnologia em saúde com custo utilidade incremental menor que R\$ 94.761,00 é considerado custo efetivo para a realidade brasileira, e caso a custo utilidade incremental seja menor que o valor de um PIB *per capita* (ou seja, menor que R\$31.587,00), a intervenção é considerada “muito” custo efetiva no Brasil.

2.10. Métodos de modelagem

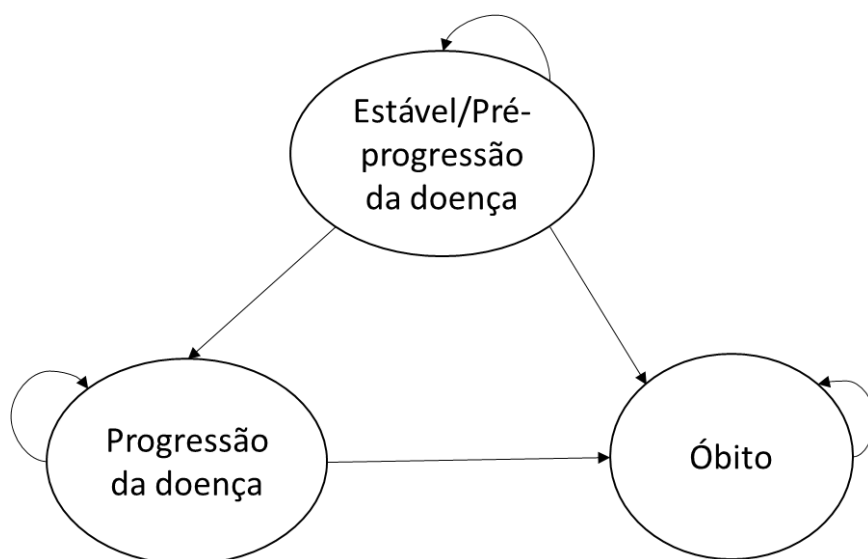
Um modelo de Markov foi construído para esse modelo para refletir a progressão do câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia. O modelo é composto por cinco estados de saúde, e o período considerado foi do tempo de vida útil. O modelo de Markov demonstra como os pacientes com uma condição particular progridem através de vários estados de saúde definidos. No final de um período predefinido, os indivíduos podem permanecer em um estado de saúde ou passar de um estado de saúde para outro, de acordo com as probabilidades de transição. Portanto, os indivíduos possuem um risco de transitar entre cada um desses estados de saúde em qualquer período determinado, caracterizando um ciclo de Markov.

Os seguintes estados de saúde compõem o modelo:

- Doença estável
- Doença estável a óbito
- Doença estável a progressão da doença
- Doença progredida a óbito
- Doença progredida estável

O modelo de Markov e os cinco estados de saúde são representados na Figura 4.

Figura 4. Modelo de Markov



Um modelo de custo-efetividade para avaliar o uso de Lenvima® no tratamento do CDT-RIT, na perspectiva dos EUA, utilizou estados de saúde similares a esse¹⁴.

A validade interna do modelo foi verificada com a realização de vários testes e *debugging*.

2.11. Pressupostos do modelo

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.

2.12. Métodos analíticos de apoio

A análise de sensibilidade é uma forma de analisar o impacto da incerteza sobre uma análise econômica, e é realizada com base na modificação de parâmetros clínicos e econômicos básicos no modelo para testar a estabilidade das conclusões da análise em relação à variação dos parâmetros.

A variação de cada parâmetro depende da variação nos dados obtidos das várias fontes. Se a estratégia em estudo permanecer estável ao longo da variação de valores plausíveis para um dado parâmetro, então o resultado do modelo é insensível à variação daquele parâmetro.

2.12.1. Análise de sensibilidade univariada

A análise de sensibilidade univariada consiste na variação de um parâmetro por vez. A Tabela 9 apresenta os parâmetros variados, suas respectivas faixas de variação e as referências utilizadas como base.

Tabela 9. Parâmetros variados na análise univariável

	Média	Mínimo	Máximo	Referência
Dose LENVIMA (mg)	20	10	24	Estudo SELECT ⁶
Discount	5%	0%	10%	Diretriz Brasileira de Avaliação Econômica ¹³
Braço LENVIMA- Embolismo pulmonar	2,70%	2,03%	3,38%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Náusea e vômito	2,30%	1,73%	2,88%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Proteinúria	10,00%	7,50%	12,50%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Perda de peso/anorexia	9,60%	7,20%	12,00%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Estomatite	4,20%	3,15%	2,25%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Hipocalcemia	2,70%	2,03%	3,38%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Dor de cabeça	2,70%	2,03%	3,38%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- AVC hemorrágico	0,40%	0,30%	0,50%	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA-Hipertensão	41,80%	31,35%	52,25%	Variação de +/- 25%
Braço Placebo- Embolismo pulmonar	1,50%	1,13%	1,88%	Variação de +/- 25%
Braço Placebo- Hipertensão	2,30%	1,73%	2,88%	Variação de +/- 25%
Utility- Estado base	0,5	0,38	0,63	Variação de +/- 25%
Utility- Iniciação com LENVIMA	0,43	0,32	0,54	Variação de +/- 25%
Utility- Continuação com LENVIMA	0,47	0,35	0,59	Variação de +/- 25%
Utility- Progressão da doença	0,45	0,34	0,56	Variação de +/- 25%

2.12.2. Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística consiste na variação de múltiplos parâmetros, realizada por meio de uma simulação de Monte Carlo de dez mil iterações os parâmetros do modelo são variados simultaneamente. Esta segunda análise foi realizada através do *software* @RISK da Palisade. Os parâmetros modificados nessa análise estão descritos na Tabela 10.

Tabela 10. Parâmetros variados na análise probabilística

	Média	Mínimo	Máximo	Distribuição	Referência
Dose LENVIMA (mg)	20	10	24	Triangular	Estudo SELECT ⁶
Discount	5%	0%	10%	Normal	Diretriz Brasileira de Avaliação Econômica ¹³
Braço LENVIMA- Embolismo pulmonar	2,70%	2,03%	3,38%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Náusea e vômito	2,30%	1,73%	2,88%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Proteinúria	10,00%	7,50%	12,50%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Perda de peso/anorexia	9,60%	7,20%	12,00%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Estomatite	4,20%	3,15%	2,25%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Hipocalcemia	2,70%	2,03%	3,38%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- Dor de cabeça	2,70%	2,03%	3,38%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA- AVC hemorrágico	0,40%	0,30%	0,50%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço LENVIMA-Hipertensão	41,80%	31,35%	52,25%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço Placebo- Embolismo pulmonar	1,50%	1,13%	1,88%	Normal	Variação de +/- 25%
Braço Placebo- Hipertensão	2,30%	1,73%	2,88%	Normal	Variação de +/- 25%
Utility- Estado base	0,5	0,38	0,63	Normal	Variação de +/- 25%
Utility- Iniciação com LENVIMA	0,43	0,32	0,54	Normal	Variação de +/- 25%
Utility- Continuação com LENVIMA	0,47	0,35	0,59	Normal	Variação de +/- 25%
Utility- Progressão da doença	0,45	0,34	0,56	Normal	Variação de +/- 25%

3. RESULTADOS

3.1. Caso base

De acordo com o presente modelo, a utilização do Lenvima® quando comparado com placebo mostra um aumento de 0,18 de LYG e 0,13 de QALY com uma diferença de custo de R\$ 44.329,12 (Tabela 11).

Tabela 11. Resultados caso base

	LENVIMA®	Placebo	Diferença	ICER
LYG	2,12	1,94	0,18	R\$ 376.391,28
QALY	0,98	0,85	0,13	R\$ 513.519,22
Custo total	R\$ 508.811,52	R\$ 440.252,63	R\$ 68.558,22	

3.2. Análise de sensibilidade univariável

3.2.1. Custo efetividade por LYG

O parâmetro que mais alterou o resultado da custo-efetividade foi o *discount* (Tabela 12).

Tabela 12. Análise de sensibilidade univariável

	Valor Mínimo	Média	Valor Máximo	Variação
Discount	R\$ 320.370,42	R\$ 376.024,15	-R\$ 833.400,89	60%
Dose LENVIMA	-R\$ 328.975,02	R\$ 376.024,15	R\$ 662.263,88	40%
Braço LENVIMA- Embolismo pulmonar	R\$ 373.140,13	R\$ 376.024,15	R\$ 379.042,35	0%
Braço LENVIMA- Estomatite	R\$ 374.737,29	R\$ 376.024,15	R\$ 377.401,47	0%
Braço LENVIMA- AVC hemorrágico	R\$ 375.259,53	R\$ 376.024,15	R\$ 376.879,23	0%
Braço Placebo- Embolismo pulmonar /	R\$ 376.597,45	R\$ 376.024,15	R\$ 375.527,03	0%
Braço LENVIMA- Hipertensão	R\$ 375.587,47	R\$ 376.024,15	R\$ 376.510,58	0%
Braço LENVIMA- Proteinúria	R\$ 375.966,58	R\$ 376.024,15	R\$ 376.172,18	0%
Braço LENVIMA- Perda de peso/anorexia	R\$ 376.009,40	R\$ 376.024,15	R\$ 376.129,36	0%
Braço LENVIMA- Dor de cabeça	R\$ 376.042,99	R\$ 376.024,15	R\$ 376.096,16	0%
Braço LENVIMA- Nausea e vômito	R\$ 376.045,94	R\$ 376.024,15	R\$ 376.093,23	0%
Braço LENVIMA- Hipocalcemia	R\$ 376.052,93	R\$ 376.024,15	R\$ 376.097,34	0%
Hipertensão / Input	R\$ 376.077,03	R\$ 376.024,15	R\$ 376.061,59	0%
Utility- Estado base	R\$ 376.069,38	R\$ 376.024,15	R\$ 376.069,38	0%
Utility- Iniciação com lenvatinibe	R\$ 376.069,38	R\$ 376.024,15	R\$ 376.069,38	0%
Utility- Continuação com lenvatinibe	R\$ 376.069,38	R\$ 376.024,15	R\$ 376.069,38	0%
Utility- Progressão da doença	R\$ 376.069,38	R\$ 376.024,15	R\$ 376.069,38	0%

3.2.2. Custo efetividade por QALY

O parâmetro que mais alterou o resultado da custo-efetividade foi a utilidade para continuação com LENVIMA® (Tabela 13).

Tabela 13. Análise de sensibilidade univariável

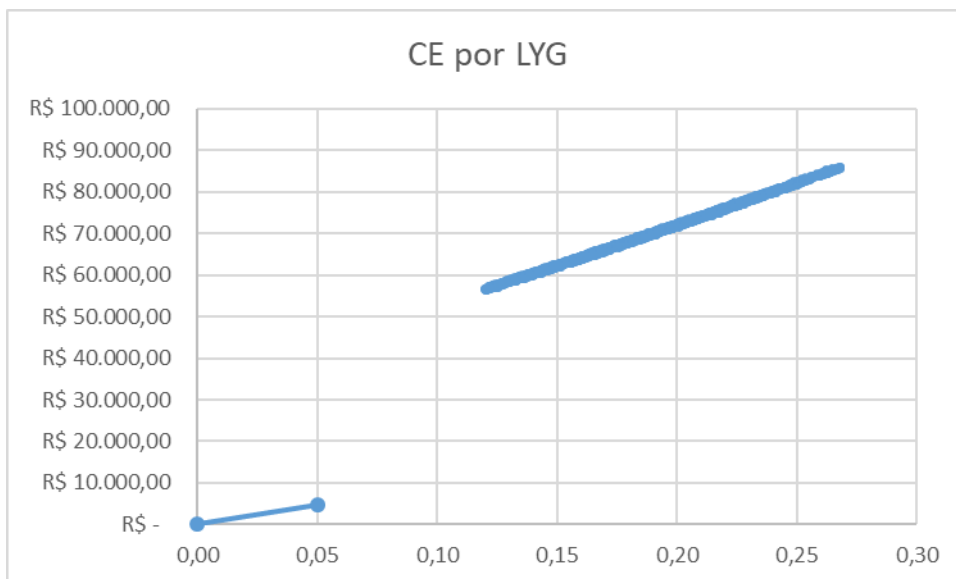
	Valor Mínimo	Média	Valor Máximo	Variação
Utility- Continuação com lenvatinibe	R\$ 3.730.444,55	R\$ 512.518,83	R\$ 275.196,91	51%
Discount	R\$ 486.929,04	R\$ 512.518,83	R\$ 3.433.086,44	37%
Dose LENVIMA	-R\$ 448.391,13	R\$ 512.518,83	R\$ 902.661,99	8%
Utility- Progressão da doença	R\$ 315.540,98	R\$ 512.518,83	R\$ 1.364.878,69	5%
Utility- Iniciação com lenvatinibe	R\$ 536.756,46	R\$ 512.518,83	R\$ 490.488,44	0%
Braço LENVIMA- Embolismo pulmonar	R\$ 508.587,92	R\$ 512.518,83	R\$ 516.632,62	0%
Braço LENVIMA- Estomatite	R\$ 510.764,84	R\$ 512.518,83	R\$ 514.396,11	0%
Braço LENVIMA- AVC hemorrágico	R\$ 511.476,65	R\$ 512.518,83	R\$ 513.684,30	0%
Braço Placebo- Embolismo pulmonar /	R\$ 513.300,24	R\$ 512.518,83	R\$ 511.841,26	0%
Braço LENVIMA- Hipertensão	R\$ 511.923,64	R\$ 512.518,83	R\$ 513.181,83	0%
Braço LENVIMA- Proteinúria	R\$ 512.440,37	R\$ 512.518,83	R\$ 512.720,59	0%
Braço LENVIMA- Perda de peso/anorexia	R\$ 512.498,72	R\$ 512.518,83	R\$ 512.662,24	0%
Braço LENVIMA- Dor de cabeça	R\$ 512.544,51	R\$ 512.518,83	R\$ 512.616,98	0%
Braço LENVIMA- Nausea e vômito	R\$ 512.548,53	R\$ 512.518,83	R\$ 512.612,98	0%
Braço LENVIMA- Hipocalcemia	R\$ 512.558,06	R\$ 512.518,83	R\$ 512.618,59	0%
Hipertensão / Input	R\$ 512.590,91	R\$ 512.518,83	R\$ 512.569,87	0%
Utility- Estado base	R\$ 512.580,48	R\$ 512.518,83	R\$ 512.580,48	0%

3.3. Análise de sensibilidade probabilística

3.3.1. Custo efetividade por LYG

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística, observou-se que 100% dos pontos estão no primeiro quadrante, e acima do limiar de 3 PIBs *per capita* (Figura 5).

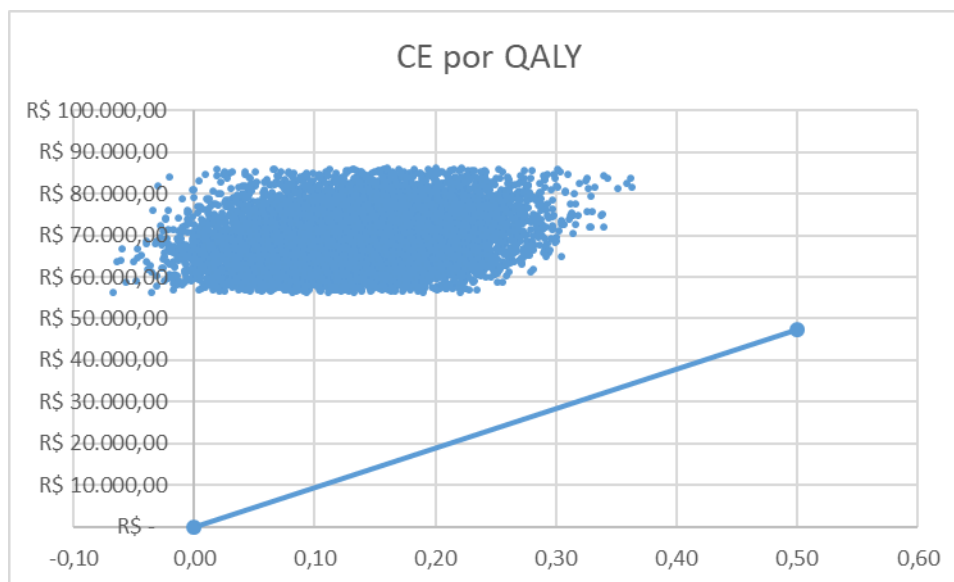
Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações



3.3.2. Custo efetividade por QALY

Ao realizar a análise de sensibilidade probabilística, observou-se que 98,48% dos pontos estão no primeiro quadrante e 1,52% estão no quarto quadrante. Além disso, 100% dos pontos estão acima do limiar de 3 PIBs *per capita* (Figura 5).

Figura 6. Análise de sensibilidade probabilística com 10.000 iterações



4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A utilização do LENVIMA® para tratar pacientes adultos com câncer diferenciado da tireoide refratário à radioiodoterapia quando com cuidados paliativos, mostra um aumento de 0,18 anos de vida ganho e 0,13 anos de vida ganho ajustado pela qualidade com uma diferença de custo de R\$ 68.492,02. 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.

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. Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. *Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica*. (2014).
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. Fordham, B., Kerr, C., de Freitas, H. M., Pelletier, C. L. & Lloyd, A. Health State Utility Valuation in Radio-Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer (RR-DTC). *Value Heal.* **3**, 1561–1572 (2015).
17. Doyle, S., Lloyd, A. & Walker, M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **62**, 374–380 (2008).
18. Lee, D., Nielsen, S. K., Van Keep, M., Andersson, F. & Greene, D. Quality of life improvement in patients treated with degarelix versus leuporelin for advanced prostate cancer. *J. Urol.* **193**, 839–846 (2015).
19. Lewis, G. *et al.* Cost-effectiveness of erlotinib versus docetaxel for second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer in the United Kingdom. *J. Int. Med. Res.* **38**, 9–21 (2010).
20. Nafees, B., Stafford, M., Gavriel, S., Bhalla, S. & Watkins, J. Health state

utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual. Life Outcomes* **6**, 1–15 (2008).

21. Wang, T. S., Cheung, K., Roman, S. A. & Sosa, J. A. To supplement or not to supplement: A cost-utility analysis of calcium and vitamin D Repletion in Patients after Thyroidectomy. *Ann. Surg. Oncol.* **18**, 1293–1299 (2011).
22. ANVISA. Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Preços máximos de medicamentos por princípio ativo. Março/2019. (2019).
23. Piedade, A. *et al.* Análise econômica do tratamento de tromboembolismo venoso com rivaroxabana em comparação com enoxaparina seguida de varfarina sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J. Bras. Econ. da Saúde* **9**, 109–121 (2017).
24. 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).
25. União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde. Pesquisa Nacional UNIDAS 2017/2018. (2018).
26. Maia, A. L. *et al.* Nódulos de Tireóide e Câncer Diferenciado de Tireóide : 867–893 (2007).
27. 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).
28. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Indicadores IBGE. *Inst. Bras. Geogr. e Estatística - IBGE* 33 (2017).

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

Foi realizada uma análise adicional comparando o lenvatinibe com sorafenibe. O modelo utilizado foi o mesmo descrito anteriormente.

O custo do comprimido do NEXAVAR® está descrito na tabela abaixo. 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/2019²²

Tabela 14. Custo comprimido do NEXAVAR®

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 15 e 16.

Tabela 15. 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 16. 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) ²⁴
Diarreia	R\$ 295,90	Piha et al (2011) ²⁴
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) ²⁴
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) ²⁴
Dor de cabeça	R\$ 89,22	Dor, segundo Piha et al (2011) ²⁴

As utilidades consideradas estão descritas na Tabela 17.

Tabela 17. Utilidades

Estado de saúde	Utilidades	Referência
Estado base	0,5	Fordham et al (2015) ¹⁶
Início do tratamento com Sorafenibe	0,39	SELECT ⁶ ; Brose et al (2014) ⁷ ; Fordham et al (2015) ¹⁶ ; Doyle et al (2008) ¹⁷ ; Lee et al (2015) ¹⁸ ; Lewis et al (2010) ¹⁹ ; Nafees et al (2008) ²⁰ ; Wang et al (2011) ²¹
Descontinuação do tratamento com Sorafenibe	0,42	SELECT ⁶ ; Brose et al (2014) ⁷ ; Fordham et al (2015) ¹⁶ ; Lewis et al (2010) ¹⁹ ; Nafees et al (2008) ²⁰
Progressão da doença	0,4	Fordham et al (2015) ¹⁶

O resultado está apresentado na Tabela 18.

Tabela 18. Resultados caso base

	LENVIMA®	NEXAVAR®	Diferença	ICER
LYG	2,12	2,27	-0,15	R\$ 579.332,50
QALY	0,98	0,84	0,14	-R\$ 616.419,86
Custo total	R\$ 487.007,47	R\$ 573.508,70	R\$ 86.501,23	

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®.