

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

Vandetanibe para tratamento de carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

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

São Paulo - SP

Junho/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

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 do estudo incluído.....	17
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	9
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	10
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	15
5.7. Implementação.....	15
5.8. Considerações finais.....	16
6. Referências.....	16

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 randomizado ZETA [Wells 2012], utilizando a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

Quadro 5. Resultados dos desfechos do estudo ZETA [Wells 2012].

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

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

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 (utilizada pelo proponente)

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado (proposta neste relatório)

Tabela 4. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário proposta neste relatório

LISTA DE ANEXOS

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

Anexo 2. Quadro-resumo das características do estudo incluído (estudo ZETA) [Wells 2012].

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 VANDETANIBE para o tratamento do CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE LOCALMENTE AVANÇADO IRRESSECÁVEL OU METASTÁTICO, 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
43637.24aFT8aIn*íO*	9740378	MEDLEY FARMACEUTICA LTDA

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Vandetanibe (Caprelsa®).

Indicação: Carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático.

Introdução: O câncer medular de tireoide (CMT) é um tumor neuroendócrino das células parafoliculares ou C da glândula tireoide; é responsável por aproximadamente 3 a 5% dos carcinomas da tireoide. A produção de calcitonina é uma característica deste tumor. A maioria dos casos é esporádica, mas também há as formas hereditárias associadas à mutação do proto-oncogene RET (do inglês *rearranged during transfections*). Atualmente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) não contempla em seu rol uma opção terapêutica para pacientes com CMT sob estas condições.

Pergunta: (P) Pacientes com CMT localmente avançado irresssecável ou metastático; (I) vandetanibe (Caprelsa®); (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 ensaio clínico randomizado de fase 3, com 331 participantes (estudo ZETA), que comparou vandetanibe com placebo. Este estudo apresentou alto risco de viés, principalmente como consequência do delineamento complexo e que permitiu crossover entre os grupos comparados. Os resultados do ZETA sugeriram, com baixa certeza de evidência, algum benefício do vandetanibe quanto à sobrevida livre de progressão (HR 0,46; IC95% 0,31 a 0,69), taxa de resposta (RR 3,46; IC95% 2,05 a 5,86) e taxa de controle da doença (RR 1,22; IC95% 1,07 a 1,40). Não foi identificada diferença estatística entre os grupos quanto a sobrevida global (HR 0,89; IC95% 0,48 a 1,65) e esta estimativa foi muito imprecisa incluindo tanto benefício quanto risco significativos com o uso de vandetanibe (certeza muito baixa). Esta análise deve ser interpretada com cautela, pois o delineamento do estudo não permitiu avaliação apropriada deste desfecho. O risco de eventos adversos (independente do grau) foi mais frequente no grupo vandetanibe do que no grupo placebo, assim como o risco de abandono do tratamento por eventos adverso e a necessidade de redução da dose devido a prolongamento do intervalo QT.

Avaliação econômica: O estudo de custo-efetividade apresentado pelo proponente mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de 406.476,00 por ano de vida ganho livre de progressão com

o uso do vandetanibe em comparação com nenhum tratamento considerando a perspectiva da saúde suplementar.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário incremental acumulado com o cenário projetado considerando a disponibilização de vandetanibe foi de R\$ 16.526.569,79 em comparação com o cenário atual (nenhum tratamento específico), em um horizonte temporal de 5 anos.

Experiência internacional: O NICE NÃO RECOMENDA o uso de vandetanibe para esta indicação. A agência canadense CADTH admite que os benefícios parecem ser muito modestos e por isso RECOMENDA o uso de vandetanibe para esta indicação apenas sob as seguintes condições: (a) pacientes sintomáticos com doença em progressão comprovada; (b) negociação do custo para que seja alcançado um preço aceitável.

Considerações Finais: Esta análise crítica identificou um ensaio clínico fase 3 com resultados divulgados, financiado pelo fabricante. Neste ensaio clínico (n=331), o vandetanibe foi comparado com o placebo em pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irrissecável ou metastático. Este estudo identificou evidências de certeza baixa sugerindo que o vandetanibe possa ter benefícios clínicos na taxa livre de progressão, taxa de resposta e taxa de controle da doença. O intervalo de confiança da análise de sobrevida global é compatível tanto com um aumento quanto com uma redução clinicamente importantes com o uso do vandetanibe (certeza muito baixa). Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves e que levaram ao abandono do tratamento) foram mais frequentes com a intervenção (certeza baixa). Evidências de certeza baixa significam que muito provavelmente estudos futuros podem modificar as estimativas atuais sobre os efeitos da 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 foi de R\$ 16.526.569,79 em cinco anos. Para a possível incorporação desta tecnologia deve-se levar em conta (1) o possível benefício clínico frente ao placebo na sobrevida livre de progressão, (2) o fato de até o momento não haver alternativa incorporada no rol, (3) o custo elevado do tratamento anual para cada paciente, (4) o possível custo de oportunidade ao se incorporar uma tecnologia de preço elevado destinada a um pequeno número de usuários do sistema de saúde suplementar, (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 11 do documento submetido pelo proponente (9740378_558451) 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 13 do documento submetido pelo proponente (9740378_558451);

(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 para estes casos são os cuidados gerais em saúde (páginas 12, 13) (9740378_558451);

(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 (9740378_558451)

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

Descrição da tecnologia foi identificada nas páginas 14 a 16 do documento submetido pelo proponente (9740378_558451).

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO.

Princípio ativo: Vandetanibe [Anvisa 2019].

Nome comercial: Caprelsa® [Anvisa 2019].

Apresentação: Caprelsa® apresenta-se sob a forma de comprimidos revestidos que contêm 100 mg ou 300mg da substância vandetanibe. A embalagem possui 30 comprimidos [Anvisa 2019].

Detentor do registro: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda. [Anvisa 2019].

Fabricante: IPR Pharmaceuticals Inc. [Anvisa 2019].

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático. [Anvisa 2019].

Indicação proposta pelo proponente: Carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático. (a indicação apresentada no documento do proponente está alinhada com a indicação de bula).

Posologia e forma de administração: A dose diária recomendada de Caprelsa® é de 300 mg, uso oral, e deve ser tomado uma vez ao dia com ou sem alimentos. [Anvisa 2019]. Devido a toxicidade, a dose diária pode ser reduzida a 200 mg (dois comprimidos de 100 mg), e, se necessário, a 100 mg.

Patente: Informação não identificada.

Contraindicações: Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do produto. Este medicamento não deve ser administrado em pacientes com síndrome de QT longo congênita ou histórico de Torsade de Points. [Anvisa 2019].

Precauções: (a) há recomendação de que os pacientes sejam monitorados para hipertensão e controlados conforme o caso; (b) antidiarreicos de rotina e monitorização de eletrólitos são recomendados s em caso de diarreia associada ao uso de Caprelsa®;(c) não há estudos adequados e bem controlados com mulheres grávidas e este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. (Categoria de risco na gravidez: D); (d) a dose inicial deve ser reduzida para 200 mg em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina ≥ 30 a < 50 mL/min); (e) se um paciente apresentar sintomas respiratórios, como dispneia, tosse e febre, o tratamento com Caprelsa® deve ser interrompido e uma investigação para afastar doença intersticial pulmonar deve ser iniciada rapidamente [Anvisa 2019].

Eventos adversos: (a) prolongamento do intervalo QTc; (b) hipertensão, incluindo crises hipertensivas (c) rash e outras reações cutâneas (incluindo reações de fotossensibilidade e síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar); (d) diarreia; (e) foi observada insuficiência cardíaca em pacientes que receberam Caprelsa® e sua descontinuação temporária ou permanente pode ser necessária em pacientes com insuficiência cardíaca. O quadro pode não ser reversível com a descontinuação de Caprelsa®. Alguns casos foram fatais; (f) doença intersticial pulmonar foi observada e em alguns casos foi fatal. [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 VANDETANIBE para o tratamento do CARCINOMA MEDULAR DE TIREOIDE LOCALMENTE AVANÇADO IRESSECÁVEL OU METASTÁTICO, 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 17).

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

População	Pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático
Intervenção (tecnologia)	Vandetanibe (Caprelsa®)
Comparação	Sem restrição de comparadores.
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas.

Pergunta: uso de Caprelsa® (vandetanibe) no tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Para este PTC, com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), em 31 de julho de 2018, o proponente incluiu cinco estudos.

- Critérios de inclusão dos estudos (página 18):

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas;
 - Envolvendo pacientes com câncer medular de tireoide irresssecável, sintomático, localmente avançado ou metastático que utilizaram o vandetanibe;
 - Sem restrição de comparadores.
- Critério de exclusão de estudos: revisões narrativas, estudos que avaliaram a intervenção de interesse em posologia que não consta na bula, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), relatos ou séries de casos.

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 da avaliação estão apresentados no Anexo 4, páginas 57 a 60 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 utilizado o fluxograma proposto pelo Ministério da Saúde de 2014, apresentado no Anexo 5 (página 61 e 62 do documento apresentado pelo proponente). A qualidade foi considerada ALTA para todos os desfechos avaliados.

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 estruturais e conceituais, sem aparente impacto nos resultados das buscas:

- O acrônimo PICO não deve contemplar perguntas estruturadas de custo-efetividade, apenas de efetividade/eficácia e segurança.
- A metanálise NÃO É CONSIDERADA um desenho de estudo, mas um método estatístico/matemático para síntese quantitativa de estudos clínica e metodologicamente homogêneos.

PICO utilizado para a presente análise crítica foi:

P = Pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático

I = Vandetanibe (Caprelsa®)

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, com o objetivo de confirmar a sensibilidade da busca foi realizada uma nova estratégia de busca para as bases utilizadas pelo proponente. 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 NO FINAL DE 07/2018) e das estratégias de busca propostas nesta análise crítica (reproduzida em 15/06/2020, com limite para estudos publicados até 4 de maio de 2019 – conforme recomendação do *template* da presente análise crítica.

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 (31/07/2018)	Estratégias de busca proposta	Resultados (15/06/2020)
Biblioteca Cochrane	(Familial medullary thyroid carcinoma OR Thyroid cancer, medullary OR Thyroid Neoplasms OR Cancer of Thyroid OR Thyroid Cancer) AND (caprelsa OR vandetanib)	2	#1 MeSH descriptor: [Thyroid Neoplasms] explode all trees #2 Vandetanib OR Caprelsa #3 #1 AND #2	18
Centre for Reviews and Dissemination	(Familial medullary thyroid carcinoma OR Thyroid cancer, medullary OR Thyroid Neoplasms OR Cancer of Thyroid OR Thyroid Cancer) AND (caprelsa OR vandetanib)	8	#1 Thyroid Neoplasms #2 Vandetanib OR Caprelsa #3 #1 AND #2	8
LILACS	("Familial medullary thyroid carcinoma" OR "Thyroid cancer, medullary" OR "Thyroid Neoplasms" OR "Cancer of Thyroid" OR "Thyroid Cancer") AND ("N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" OR "caprelsa" OR "vandetanib")	1	#1 (tw:((Thyroid Neoplasms) #2 (tw:vandetanib OR vandetanibe OR Caprelsa) #3 #1 AND #2	1
MEDLINE	("Familial medullary thyroid carcinoma" [Supplementary Concept] OR "Thyroid Carcinoma, Familial Medullary" OR "Thyroid cancer, familial medullary" OR "Medullary thyroid cancer, familial" OR "Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept] OR "Medullary thyroid cancer (MTC)" OR "Thyroid carcinoma, medullary" OR "Thyroid Neoplasms"[Mesh] 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 Adenoma" OR "Adenoma, Thyroid" OR "Adenomas, Thyroid" OR "Thyroid Adenomas") AND ("N-	260	#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) #2 ("Familial medullary thyroid carcinoma" [Supplementary Concept]) OR (Familial medullary thyroid carcinoma) OR (Thyroid Carcinoma, Familial Medullary) OR (Thyroid cancer, familial medullary) OR (Medullary thyroid cancer, familial) #3 ("Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]) OR (Thyroid cancer, medullary) OR "Medullary thyroid cancer (MTC)" OR (Thyroid carcinoma, medullary) #4 #1 OR #2 OR #3 #5 (N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine [Supplementary Concept]) OR "N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-	152

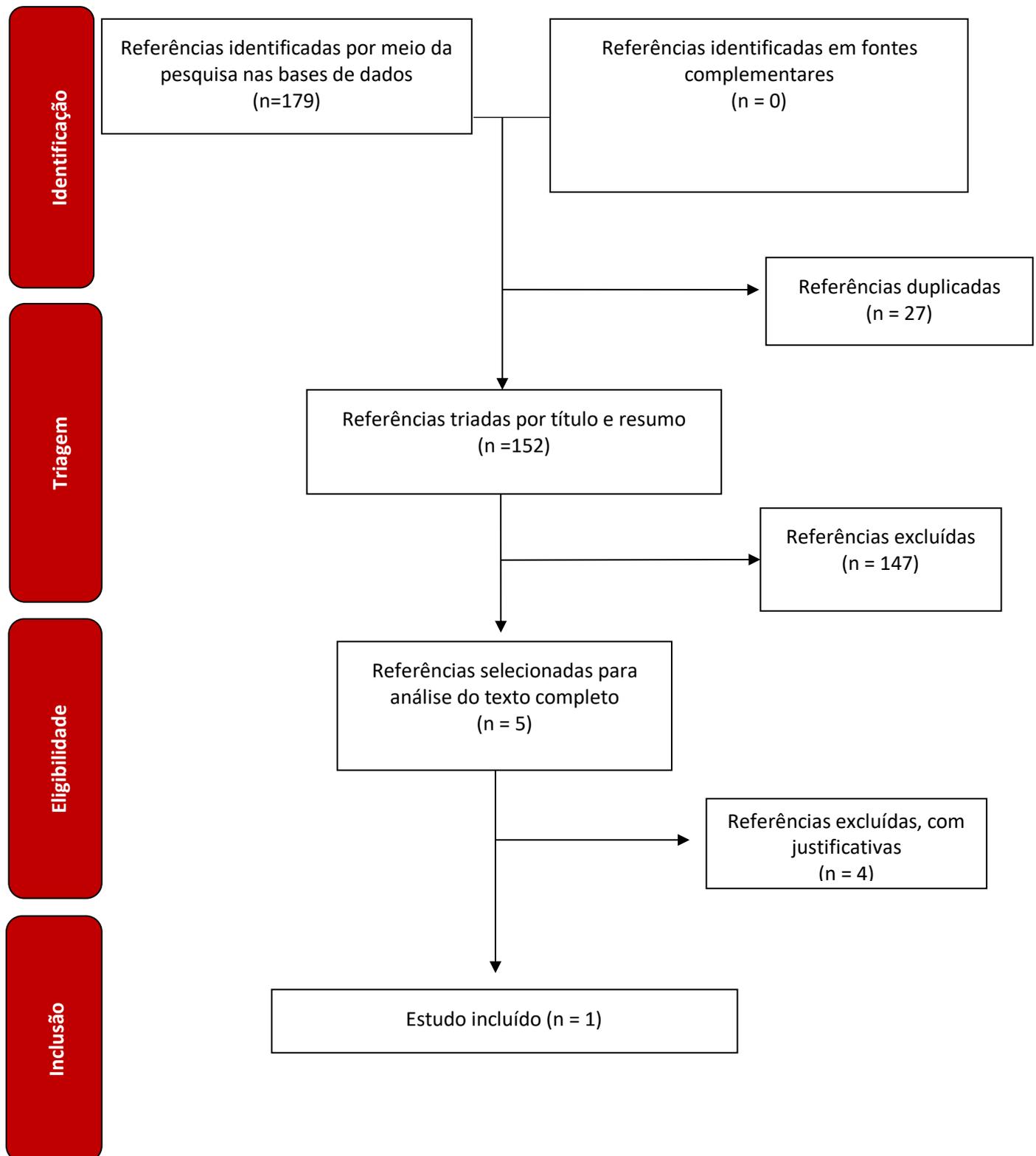
	(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" [Supplementary Concept] OR "caprelsa" OR "ZD 6474" OR "ZD6474" OR "ZD-6474" OR "vandetanib" OR "Zactima")		methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" OR vandetanib OR caprelsa OR Zactima "ZD 6474" OR ZD6474 OR "ZD-6474" #6 #4AND #5	
Total		271		179

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 e consideração de apenas estudos observacionais com grupo comparador.

Quanto ao processo de seleção dos estudos, o proponente apresentou um fluxograma com o processo completo para a inclusão de estudos.

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 CINCO estudos (considerou estudos sem grupo comparador e um estudo com população diferente da população de interesse).

Considerando os critérios de elegibilidade, após a leitura dos textos completos de cinco estudos, esta análise crítica incluiu apenas UM estudo (ECR fase III, estudo ZETA) [Wells 2012] e excluiu QUATRO deles pelas seguintes razões:

- Um ECR fase II incluiu pacientes com outros tipos de carcinoma de tireoide (folicular, papilífero), mas NÃO inclui pacientes com carcinoma medular de tireoide [Leboulleux 2012].
- Dois coortes experimentais de braço único [Uchino 2017; Wells 2010] e um estudo coorte retrospectivo único [Chougnat 2015] por não apresentarem grupo comparador direto. Para a avaliação de eficácia/efetividade e segurança de uma intervenção, a presença de um grupo comparador torna-se um requisito mínimo para estimar se os efeitos da intervenção são superiores à história natural da doença.

5.3. Resultados do estudo incluído

O **Anexo 2** descreve as principais características do estudo incluído nesta análise crítica.

Para a avaliação do risco de viés do estudo incluído, o demandante usou a ferramenta proposta pelo SIGN “Methodology Checklist 2: Controlled Trials”. 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 ZETA é alto.

Quadro 4. Avaliação do risco de viés do ensaio clínico randomizado incluídos [Wells 2012], utilizando a Tabela de Risco de Viés da Cochrane [Higgins 2019]

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

Geração da sequência de alocação	Incerto	<p><i>“Patients recruited to this multicenter phase III study were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive oral vandetanib at a starting dose of 300 mg/d or placebo until disease progression “</i></p> <p>Método de geração da sequência não relatado</p>
Sigilo de alocação	Incerto	<p><i>“Patients recruited to this multicenter phase III study were randomly assigned in a 2:1 ratio to receive oral vandetanib at a starting dose of 300 mg/d or placebo until disease progression “</i></p> <p>Métodos para manutenção do sigilo de alocação não relatados</p>
Mascaramento participantes e equipe (Desfecho objetivo: Sobrevida global)	Baixo	<p>O estudo é descrito como duplo-cego e cita utilização de placebo. Participantes que apresentaram progressão da doença tiveram a opção de continuar no estudo e receberem vandetanibe em uma fase de extensão aberta do estudo. No entanto, é pouco provável que este desfecho tenha sido impactado pela falta de mascaramento.</p>
Mascaramento participantes e equipe (Desfechos subjetivos: demais desfechos)	Alto	<p>O estudo é descrito como duplo-cego e cita utilização de placebo. Participantes que apresentaram progressão da doença tiveram a opção de continuar no estudo e receber vandetanibe em uma fase de extensão aberta do estudo. É muito provável que desfechos subjetivos tenham sido impactados pela falta de mascaramento.</p>
Mascaramento avaliadores do desfecho (Desfecho objetivo: Sobrevida global)	Baixo	<p>O estudo é descrito como duplo-cego, mas não declara de os avaliadores dos desfechos eram cegos. Participantes que apresentaram progressão da doença tiveram a opção de continuar no estudo e receberem vandetanibe em uma fase de extensão aberta do estudo. No entanto, é pouco provável que a avaliação deste desfecho tenha sido impactada pela falta de mascaramento</p>

Mascaramento avaliadores do desfecho (Desfechos subjetivos: Outros desfechos)	Alto	O estudo é descrito como duplo-cego, mas não declara de os avaliadores dos desfechos eram cegos. Participantes que apresentaram progressão da doença tiveram a opção de continuar no estudo e receberem vandetanibe em uma fase de extensão aberta do estudo. É muito provável que a avaliação deste desfecho tenha sido impactada pela falta de mascaramento
Dados incompletos de desfechos	Alto	Todos os participantes incluídos foram considerados nas análises finais e estão sendo acompanhados até a morte. No entanto, apenas 139 dos 331 pacientes randomizados permaneceram dentro da fase duplo-cega do estudo.
Relato seletivo	Alto	Vários desfechos secundários foram adicionados na versão do protocolo do estudo ajudada no ClinicalTrials em 29 de dezembro de 2009, três anos após o início do estudo.
Outras fontes de viés	Alto	Dos 231 pacientes vandetanibe, 120 descontinuaram o tratamento. Destes 120, 44 optaram por continuar recebendo vandetanibe. Dos 100 pacientes do grupo placebo, 71% descontinuaram o tratamento e desses 58 optaram por receber vandetanibe. Houve uma alta taxa de <i>crossover</i> . Adicionalmente, a população incluída no estudo (menos grave) parece não ser exatamente a população para a qual o medicamento está indicado em bula e que na pratica usaria o medicamento (pacientes com doença em progressão).

Os resultados do estudo foram descritos de acordo com os seguintes desfechos de maior relevância clínica, como foco no paciente: mortalidade/sobrevida global, sobrevida livre progressão, tempo para progressão, taxa de resposta, taxa de controle da doença, qualidade de vida, eventos adversos e desfechos laboratoriais. O **Quadro 5** apresenta os resultados dos desfechos para o estudo ZETA [Wells 2012].

Quadro 5. Resultados dos desfechos do estudo ZETA [Wells 2012].

Desfecho/Intervenção	Vandetanibe (n = 231)	Placebo (n = 100)	Estimativa de tamanho do efeito
Sobrevida global, meses **	-	-	HR = 0,89 (IC95% 0,48 a 1,65) <i>(não houve diferença estatística e um efeito nulo na sobrevida global não pode ser descartado).</i>
Mortalidade estimada aos 24 meses*	64,9% (150/231)	56% (56/100)	RR = 1,16 (IC95% 0,95 a 1,41). <i>Sem diferença entre os grupos</i>
Sobrevida livre progressão, meses	-	-	HR = 0,46 (IC95% 0,31 a 0,69; p < 0,001) <i>maior com vandetanibe</i>
Tempo para progressão, meses <i>Mediana</i>	Mediana não foi atingida. Mediana prevista com os dados existentes até o momento foi de 30,5 meses (IC 95%: 25,5 a 36,5).	19,3	Dados disponíveis não permitiram a estimativa de tamanho do efeito e o intervalo de confiança
Taxa de resposta, % (n)*	45% (104/231)	13% (13/100)	RR = 3,46 (IC95% 2,05 a 5,86) <i>maior com vandetanibe</i>
Taxa de controle da doença, % (n)*	87% (200/231)	71% (71/100)	RR = 1,22 (IC95% 1,07 a 1,40) <i>maior com vandetanibe</i>
Qualidade de vida	Não relatado	Não relatado	-

Taxa de resposta bioquímica - calcitonina	69% (159/231)	3% (3/100)	RR = 22,94 (IC95% 7,50 a 70,17) <i>maior com vandetanibe</i>
Taxa de resposta bioquímica – antígeno carcinoembrionário	52% (120/231)	2% (2/100)	RR = 25,97 (IC95% 6,55 a 102, 99) <i>maior com vandetanibe</i>
Abandono do tratamento devido a eventos adversos	12% (28/231)	3% (3/100)	RR = 4,04 (IC95% 1,26 a 12, 98) <i>maior com vandetanibe</i>
Necessidade de redução da dose devido a prolongamento do intervalo QT	35% (80/231)	3% (3/100)	RR = 5,05 (IC95% 1,59 a 16, 04) <i>maior com vandetanibe</i>
Eventos adversos mais frequentes ***			
Diarreia	56% (129/231)	26% (25/99)	RR = 2,21 (IC95% 1,55 a 3,16)
Rash	45% (104/231)	11% (10 /99)	RR = 4,46 (IC95% 2,43 a 8,16)
Náuseas	33% (76/231)	16% (15/99)	RR = 2,17 (IC95% 1,32 a 3,58)
Hipertensão	32% (74/231)	5% (5/99)	RR = 6,34 (IC95% 2,65 a 15,21)

*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 5.4 a partir dos dados brutos apresentados na Tabela 2 do estudo Wells 2012. **Como muitos pacientes tiveram progressão da doença e optaram por receber o vandetanibe na fase aberta, a avaliação de sobrevida global não pôde ser feita de modo apropriado devido ao desenho planejado para o estudo. *** Não foi apresentada a taxa de pacientes que apresentaram qualquer evento adverso, mas a frequência individual de cada evento adverso*

Para a avaliação da certeza no corpo final das evidências, o proponente utilizou o fluxograma proposto pelo Ministério da Saúde de 2014. No entanto, esta não é uma abordagem validada amplamente.

Neste relatório de análise crítica optou-se por utilizar a abordagem GRADE [Guyatt 2008] e foi utilizado a plataforma GRADEpro [GRADEpro GDT 2015]. 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 ou MUITO BAIXA. A redução da certeza foi devida principalmente ao alto risco de viés do único estudo incluído.

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

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (IC95%)	No de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Observações
	Risco com vandetanibe	Risco com placebo				
Sobrevida global, meses	-	-	HR = 0,89 (0,48 a 1,65)	331 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	<i>Como muitos pacientes tiveram progressão da doença e optaram por receber o vandetanibe na fase aberta, a avaliação de sobrevida global não pôde ser feita de modo apropriado devido ao desenho planejado para o estudo</i>
Sobrevida livre progressão	-	-	HR = 0,46 (0,31 a 0,69)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	(p < 0,001)
Taxa de resposta (%)	45 em 100 (104/231)	13 em 100 (13/100)	RR = 3,46 (2,05 a 5,86)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Taxa de controle da doença (%)	87 em 100 (200/231)	71 em 100 (71/100)	RR = 1,22 (1,07 a 1,40)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Observações
	Risco com vandetanibe	Risco com placebo				
Qualidade de vida	-	-	-	-	Não avaliada	-
Taxa de resposta bioquímica - calcitonina	69 em 100 (159/231)	3 em 100 (3/100)	RR = 22,94 (7,50 a 70,17)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Taxa de resposta bioquímica – antígeno carcinoembrionário	52 em 100 (120/231)	2 em 100 (2/100)	RR = 25,97 (6,55 a 102,99)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Abandono por eventos adversos	12 em 100 (28/231)	3 em 100 (3/100)	RR = 4,04 (1,26 a 12,98)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Observações
	Risco com vandetanibe	Risco com placebo				
Necessidade de redução da dose devido a prolongamento do intervalo QT	35 em 100 (80/231)	3 em 100 (3/100)	RR = 5,05 (1,59 a 16,04)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Diarreia	56 em 100 (129/231)	26 em 100 (25/99)	RR = 2,21 (1,55 a 3,16)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Rash	45 em 100 (104/231)	11 em 100 (10 /99)	RR = 4,46 (2,43 a 8,16)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Náuseas	33 em 100 (76/231)	16 em 100 (15/99)	RR = 2,17 (1,32 a 3,58)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	
Hipertensão	32 em 100 (74/231)	5 em 100 (5/99)	RR = 6,34 (2,65 a 15,21)	331 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^a	

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (IC95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza na evidência (GRADE)	Observações
	Risco com vandetanibe	Risco com placebo				

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) Risco de viés: alto risco de viés o estudo. Redução de dois níveis (-2);

(b) Imprecisão. Intervalo de confiança amplo, compatível com importante efeito de benefício ou risco. Redução de dois níveis (-2);

IC95%: intervalo de confiança de 95%; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risco Relativo

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 (9740378_511504), 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 sobrevida particionado com três estados de saúde: sobrevida livre de progressão, doença em progressão e morte.
- Perspectiva: saúde suplementar.
- Horizonte temporal: Tempo de vida (*Lifetime*), com acompanhamento por até 48 anos. O proponente ressalta que em 20 anos, aproximadamente 90% dos pacientes progrediram para óbito.
- População-alvo: pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado não irressecável ou metastático.
- Comparadores: vandetanibe *versus* nenhum tratamento.
- Taxa de desconto anual: 5%
- Desfecho de efetividade:
 - anos de vida livres de progressão. O desfecho mais relevante para a análise seria sobrevida global ou alguma medida de utilidade que considera a qualidade de vida (ex. AVAQ). Como a análise de efetividade não evidenciou diferença na sobrevida global, o proponente usou anos de vida livres de progressão para a análise de CE.
- Uso de recursos: foram incluídos apenas custos diretos (medicamento, exames de monitoramento e acompanhamento) e relacionados aos eventos adversos para cada um dos comparadores (a proporção de eventos adversos foi baseada no estudo ZETA). O Consumo de recursos de acompanhamento foi baseado no protocolo do estudo ZETA.
- 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%) (2018, mês não especificado).
 - Monitoramento: CBHPM 5ª edição.

- Eventos adversos: opinião de especialista. O consumo de recursos para cada evento adverso foi estimado pelo especialista, e custeado com base na CBHPM 5ª edição.

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 livres de progressão)	Diferença de efetividade	Custo (R\$)	Diferença de custo	RCEI
Vandetanibe	3,22	1,27	518.418,00	517.383,00	406.476,00
Nenhum tratamento	1,95		1.035,00		

O proponente apresentou na Figura 4 (página 14 do documento submetido pelo proponente, 9740378_511504) uma análise de sensibilidade probabilística para o desfecho apresentado, na qual os parâmetros foram variados com 10% de erro-padrão em relação ao cenário-base. Na análise se evidencia que todas as estimativas apresentaram maior efetividade e maior custo, porém o proponente não delimitou o limiar de custo efetividade.

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 (9740378_558454) apresentada pelo proponente foi construída considerando os seguintes parâmetros e características:

1) Definição da doença

População com carcinoma medular de tireoide avançado/metastático no SSS.

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 do vandetanibe não é realizado.
- Cenário projetado (B): simula o reembolso vandetanibe.

6) *Comparador*

Nenhum tratamento específico, uma vez que não há nenhum tratamento atual no rol da ANS para a população em análise.

7) *Participação no mercado*

O proponente apresentou a estimativa de participação no mercado apresentada na **Tabela 2**. Para a AIO proposta por este relatório de avaliação crítica foi utilizada progressão estimada considerando maior velocidade difusão do vandetanibe, pelo fato de não haver tecnologia alternativa no rol (**Tabela 3**).

Tabela 2. Progressão estimada de participação no mercado (utilizada pelo proponente)

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Vandetanibe	0%	0%	0%	0%	0%
Nenhum tratamento específico	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Vandetanibe	10%	20%	30%	40%	50%
Nenhum tratamento específico	90%	80%	70%	60%	50%

Tabela 3. Progressão estimada de participação no mercado (proposta neste relatório)

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Vandetanibe	0%	0%	0%	0%	0%
Nenhum tratamento específico	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Vandetanibe	80%	90%	100%	100%	100%
Nenhum tratamento específico	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. 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	14
Ano 2	15
Ano 3	15
Ano 4	15
Ano 5	15

9) Custos considerados

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

Além dos custos diretos dos medicamentos, o proponente usou as estimativas do estudo ZETA de eventos adversos e adicionou recursos de seguimento.

As estimativas de consumo de recursos e, portanto, 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 vandetanibe, uma vez que se espera que o número de eventos adversos seja naturalmente maior no grupo intervenção (neste caso, no vandetanibe).

A base de custo da medicação foi realizada com a dose diária recomendada (300mg) e o custo mensal do tratamento estimado, considerando o CMED mar/2019 (PF, 18%), foi de R\$ 19.759,17 por paciente.

A análise de impacto orçamentário feita pelo proponente e a nova análise proposta estão apresentadas a seguir nas **Tabelas 4 e 5 e Figura 2**.

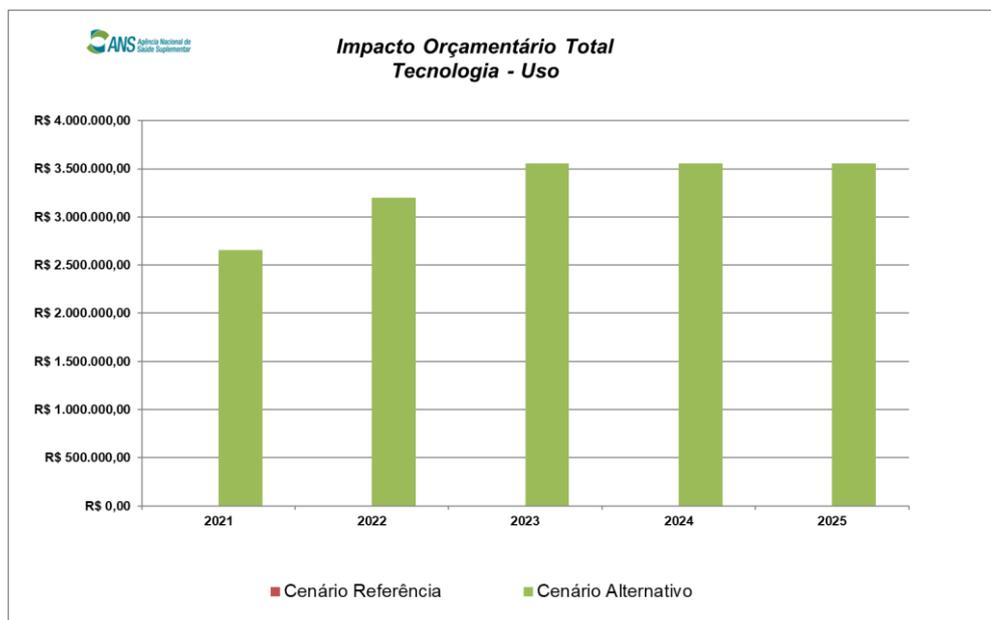
Tabela 4. Análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	R\$ 0	R\$ 359.735,00	R\$ 359.735,00
Ano 2	R\$ 0	R\$ 1.087.373,00	R\$ 1.087.373,00
Ano 3	R\$ 0	R\$ 2.025.806,00	R\$ 2.025.806,00
Ano 4	R\$ 0	R\$ 2.983.969,00	R\$ 2.983.969,00
Ano 5	R\$ 0	R\$ 3.960.847,00	R\$ 3.960.847,00
Total	R\$ 0	R\$ 10.417.730,00	R\$ 10.417.730,00

Tabela 5. Análise de impacto orçamentário proposta neste relatório

Ano	Impacto orçamentário cenário atual	Impacto orçamentário Cenário projetado	Impacto orçamentário incremental
Ano 1	R\$ 0	R\$ 2.655.632,45	R\$ 2.655.632,45
Ano 2	R\$ 0	R\$ 3.200.985,54	R\$ 3.200.985,54
Ano 3	R\$ 0	R\$ 3.556.650,60	R\$ 3.556.650,60
Ano 4	R\$ 0	R\$ 3.556.650,60	R\$ 3.556.650,60
Ano 5	R\$ 0	R\$ 3.556.650,60	R\$ 3.556.650,60
	R\$ 0	R\$ 16.526.569,79	R\$ 16.526.569,79

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



Comparando-se o resultado das duas análises, percebe-se uma diferença de R\$ 6.108.839,79 entre os impactos orçamentário incrementais estimados, no período de cinco anos. Esta diferença se deve principalmente à maior taxa de difusão adotada pela AIO proposta por este relatório. Uma vez que não há uma medicação específica atualmente disponível para a condição de saúde avaliada, é razoável estimar que a incorporação da primeira intervenção tenha uma taxa elevada de difusão.

5.6. Avaliação por outras agências de ATS

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

O NICE possui avaliação do vandetanibe para pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático em documento disponibilizado em 12 de dezembro de 2018 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta550/chapter/1-Recommendations>). O NICE NÃO RECOMENDA o uso de vandetanibe para esta indicação. A análise da evidência foi realizada com base no mesmo estudo incluído neste relatório de análise crítica (ZETA) e considerou que os resultados dos estudos são muito incertos para permitir qualquer recomendação favorável ao uso do vandetanibe.

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

O CADTH possui avaliação do vandetanibe para pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático em documento disponibilizado em 17 de abril de 2019 (<https://www.cadth.ca/caprelsa-medullary-thyroid-cancer-details>). O CADTH admite que os benefícios parecem ser muito modestos e por isso RECOMENDA o uso de vandetanibe para esta indicação apenas sob as seguintes condições: (a) pacientes sintomáticos com doença em progressão comprovada; (b) negociação do custo para que seja alcançado um preço aceitável.

- *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 vandetanibe para pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

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=331), o vandetanibe foi comparado com o placebo em pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático. Este estudo identificou evidências de certeza baixa sugerindo que o vandetanibe possa ter benefícios clínicos na sobrevida livre de progressão, na taxa de resposta e na taxa de controle da doença. O intervalo de confiança da análise de sobrevida global é compatível tanto com um aumento quanto com uma redução clinicamente importantes com o uso do vandetanibe (certeza muito baixa), mas esta análise deve ser interpretada com cautela, pois o delineamento do estudo não permitiu avaliação apropriada deste desfecho. Eventos adversos (incluindo-se eventos adversos graves e que levaram ao abandono do tratamento) foram mais frequentes com a intervenção.

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\$ 16.526.569,79 em 5 anos.

Para a possível incorporação desta tecnologia deve-se levar em conta:

- (1) o possível benefício clínico (com evidência de certeza baixa) frente ao placebo para o desfecho sobrevida livre de progressão e a incerteza com relação ao impacto na sobrevida global;
- (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 custo de oportunidade ao se incorporar uma tecnologia com preço tão elevado destinada a um número pequenos de usuários da saúde suplementar;
- (5) a possibilidade de mecanismos de negociação de preço pelo atual formato de incorporação da ANS.

6. REFERÊNCIAS

Anvisa 2020. Caprelsa®. Vandetanibe. Disponível em:

http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp. Acessado em 4 de junho de 2020.

Chougnat CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, Criniere L, et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid*. 2015;25(4):386–91.

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

Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(9):897-905. doi:10.1016/S1470-2045(12)70335-2.

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

Scottish Intercollegiate Guidelines Network [SIGN]. Methodology checklists. Disponível em: <https://www.sign.ac.uk/checklists-and-notes.html>. Acessado em 4 de junho de 2020.

Uchino K, Komoda M, Tomomatsu J, Okamoto T, Horiuchi K, Tsuji A, et al. Safety and Tolerability of Vandetanib in Japanese Patients With Medullary Thyroid Cancer: a Phase I/II Open-Label Study. *Endocr Pract*. 2017;23(2):149–56.

Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial [published correction appears in *J Clin Oncol*. 2013;31(24):3049]. *J Clin Oncol*. 2012;30(2):134-141.

Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):767–72.

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

Vandetenibe para o tratamento de carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.		x			-
Autores	2	Identifica os autores.		x			-
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			-
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.		x			-
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				13
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				17

Métodos						
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			x	17
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	x			54,55
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			x	17
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x			18
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x			18
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x			18
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x			18
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x			18
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.		x		18
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x			20
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x			63

Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				20
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	x				58
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.			x		21-30
	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		21-30
Discussão							
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			-
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		-
Referências							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				49-52

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
1	Não	Não contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.
2	Não	Não identifica os autores.
3	Não	Não declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.
4.1	Não	Não apresenta um resumo executivo estruturado.
4.2	Não	Não apresenta um resumo executivo estruturado (linguagem não foi avaliada)
7.1	Parcial	Apresenta as fontes de informação utilizadas, mas outras importantes fontes não foram pesquisadas, como base de dados formais (Embase, Epistemonikos) e literatura cinzenta (Opengrey.eu, por exemplo).
7.3	Parcial	A data exata da busca não foi apresentada ('final de julho de 2018')
8.4	Não	Autores não consideraram resumos de congressos e incluíram também estudos sem grupo comparador, o que não é apropriado para avaliação de efeitos de uma intervenção (ver explicação no texto). Foi considerado um estudos que não incluiu pacientes com carcinoma medular de tireoide.
9.3	Parcial	Para o estudo ZETA e o estudos de Leboulleux nem todas as medidas de confiança ou de dispersão das estimativas de tamanho de efeito analisadas foram apresentas.
9.4	Parcial	Para o estudo ZETA e o estudos de Leboulleux nem todas as medidas de confiança ou de dispersão das estimativas de tamanho de efeito analisadas foram apresentas.
10	Não	Não há discussão dos resultados dos estudos incluídos.

11	Não	Não apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.
12	Não	Não há recomendações
13	Não	Não há recomendações futuras
14	Parcial	Indiretamente indica o contexto aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar, mas não na de modo direto ou nas conclusões finais e recomendações.

Anexo 2. Quadro-resumo das características do estudo incluído (estudo ZETA) [Wells 2012].

Estudo (autor, ano)	Desenho do estudo, país	População amostra)	Intervenções/ duração do estudo	Desfechos	Qualidade /risco de viés	Financiamento
Estudo ZETA [Wells 2012]	Ensaio clínico randomizado fase III, multicêntrico	(n = 331) Inclusão: <ul style="list-style-type: none"> • Adultos • Carcinoma medular de tireoide localmente avançado ou metastático, hereditário ou esporádico; • Status de performance (OMS) de 0 a 2; • Nível sérico de calcitonina 500 pg/mL. Exclusão <ul style="list-style-type: none"> • Disfunção cardíaca, hematopoiética, hepática ou renal 	<ul style="list-style-type: none"> • Vandetanibe oral dose inicial de 300 mg/dia até a progressão da doença. • Placebo 	<ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida livre de progressão • Taxa de resposta objetiva • Taxa de controle de doença em 24 semanas • Duração da resposta • Sobrevida global • Resposta bioquímica (diminuição nos níveis séricos de calcitonina e antígeno carcinoembrionário) • Tempo até piora da dor • Eventos adversos 	Alto risco	Astra Zeneca e Mudskipper Bioscience

		<ul style="list-style-type: none">• Administração de quimioterapia e/ou radioterapia dentro de 4 semanas antes da randomização.				
--	--	---	--	--	--	--

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

Vandetanibe para o tratamento de carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
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			-
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			-
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				2
Métodos analíticos							
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				2

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					2
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x					3
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X					2
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	x					3
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					3
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					3
Mensuração e valorção dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.					x	-

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		3
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				4-6
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		14
Resultados							
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				6-12
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				13
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	x				14-15

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				16-19

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 n°	Não / Parcial	Justificativa
14	Parcial	A mensuração do uso de recursos em caso de eventos adversos e acompanhamento dos pacientes foi baseada na opinião de um especialista.
17	Parcial	Não foi definido limiar de CE para análises de sensibilidade. Não foi apresentada a curva de aceitabilidade da intervenção.

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

Vandetanibe para o tratamento de carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático

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

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	x				4
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).				x	-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				x	-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	x				2
Definição de subgrupos							
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			-
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		3
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		3
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).				x	-

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).					x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).					x	-
Impacto orçamentário estimado e discussão								
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x				-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	x					4
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	x					4
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.		x				-
Outros								
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.	x					5-8

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 nº	Não / Parcial	Justificativa
2 e 3	Parcial	As tecnologias consideradas não foram apresentadas explicitamente no documento da AIO, porém está implícita na apresentação do cenário e resultados.
5	Parcial	O horizonte temporal foi apresentado de maneira implícita na apresentação do Market share e dos resultados.
6	Parcial	As quotas de mercado utilizadas pelo proponente são baixas, principalmente pelo fato de não haver tecnologia alternativa na saúde suplementar. Para a AIO proposta neste relatório de análise crítica, as quotas de mercado foram aumentadas considerando uma velocidade de difusão substancialmente maior.
14 e 15	Parcial	As estimativas de custo foram descritas em detalhe na análise de CE (9740378_511504). A mensuração do uso de recursos em caso de eventos adversos e acompanhamento dos pacientes foi baseada na opinião de um especialista.

