

**Análise de Custo Efetividade: Caprelsa®  
(vandetanibe) no tratamento de pacientes  
com carcinoma medular de tireoide  
localmente avançado irresssecável ou  
metastático**

SOLICITANTE: Sanofi Medley Ltda.

## **1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA**

### **1.1. Objetivo**

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de vandetanibe no tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático, sob a perspectiva do sistema de saúde suplementar (SSS) brasileiro.

### **1.2. População-alvo**

A população-alvo avaliada foi de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático, conforme os critérios de elegibilidade do estudo ZETA. (35) A idade média dos pacientes foi de aproximadamente 52 anos com 57% dos pacientes do sexo masculino. (35)

### **1.3. Horizonte da análise**

Foi considerado um horizonte temporal de toda a vida (acompanhamento dos pacientes por até 48 anos), considerado suficientemente longo para avaliação da relação de custo e efetividade dos diferentes tratamentos avaliados. É importante ressaltar que em aproximadamente 20 anos de acompanhamento a maior parte dos pacientes (mais de 90%) já progrediram para óbito.

### **1.4. Perspectiva**

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos.

### **1.5. Comparadores**

A intervenção avaliada neste estudo foi vandetanibe tendo como comparador o não tratamento (placebo), uma vez que, atualmente, não existem tratamentos de reembolso obrigatório no rol de procedimentos da ANS para o tratamento do carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático e vandetanibe é a única terapia sistêmica com aprovação da ANVISA e evidencia clínica em estudo fase III para esta indicação.

### **1.6. Taxa de desconto**

Na análise foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (39)

### **1.7. Desfechos considerados**

O desfecho de efetividade primário da análise foi o de anos de vida livres de progressão (AVLP), caracterizando, assim, uma análise de custo-efetividade. Este desfecho foi selecionado por tratar-se do desfecho primário do estudo ZETA e ao considerar as limitações importantes que tem o estudo para estimar a SG considerando que, por ética, os pacientes que descontinuaram placebo podiam eleger receber vandetanibe e mais de 80% dos pacientes aceitou. (35) Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição de medicamentos, exames e acompanhamento do paciente. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de utilidade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

**Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.**

$$RCEI = \frac{Custo_{vandetanibe} - Custo_{BSC}}{Efetividade_{vandetanibe} - Efetividade_{BSC}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; BSC: melhor cuidado de suporte; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVLP).

## 1.8. Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde, traduzidos em AVLP, envolvidos no manejo do carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático.

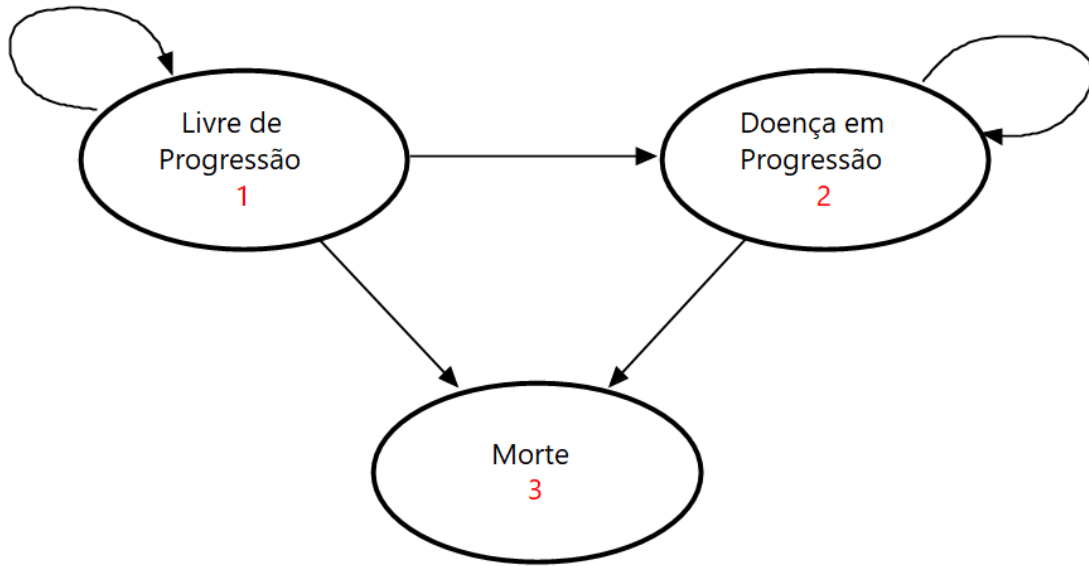
Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de sobrevivência particionado. O modelo baseou-se em 3 estados de saúde mutuamente exclusivos: SLP, doença em progressão (DPr) e morte.

O coorte de pacientes hipotéticos inicia a simulação no estado de SLP, de onde podem transitar para DPr ou morte, a cada ciclo mensal. Cada estado de saúde apresenta custos próprios, relacionados ao tipo de tratamento em que o paciente se encontra.

O modelo considera apenas custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, monitoramento e manejo de eventos adversos. O modelo assume que os pacientes que progridem passam a ter custo zero. Essa premissa é conservadora, uma vez que, por estender a SLP, vandetanibe teria um menor custo com progressão quando comparado ao BSC. Nas recomendações da SBOC para CMT, o paciente com progressão da doença tem a opção de ser tratado com quimioterapia tradicional e, desta forma, podendo o modelo apresentar um resultado diferente na razão de custo efetividade. Porém, se optou por não considerar esses custos uma vez que a quimioterapia tradicional não possui a indicação para o CMT.

Assumiu-se que o braço comparador não apresentaria custos, além daqueles relacionados a eventos adversos, conforme dados do estudo ZETA. Os desfechos clínicos foram mensurados em AVLP.

A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura do modelo.



**Figura 1. Representação esquemática do modelo.**

### 1.9. Dados de eficácia

Como mencionado previamente, o modelo econômico baseia-se em uma abordagem de sobrevida particionada para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde previamente definido (SLP, DPr e morte). Essa abordagem apoia-se em dois pilares principais: SG e SLP. A primeira é utilizada para determinar os pacientes que estão vivos, enquanto a segunda é utilizada para determinar o número de pacientes vivos e livres de progressão. A combinação das duas informações é utilizada para se estimar o número de pacientes com DPr, conforme a Equação 2.

#### Equação 2. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

$$\begin{aligned}
 SLP &= P_{SLP}(t) \\
 Morte &= 1 - P_{SG}(t) \\
 DPr &= P_{SG}(t) - P_{SLP}(t)
 \end{aligned}$$

Onde  $P_{SLP}(t)$  representa a proporção de pacientes em SLP no tempo  $t$  e  $P_{SG}(t)$  a proporção de pacientes vivos no tempo  $t$ . A proporção de pacientes em DPr é extrapolada através da diferença da proporção de pacientes vivos e em SLP.

Uma vez que a maior parte dos estudos clínicos tem um tempo de seguimento curto quando comparado ao horizonte de tempo modelado, a projeção das curvas de SG e SLP se faz necessária.

Os parâmetros de eficácia utilizados no modelo (SG e SLP) tiveram como fonte o estudo ZETA, conforme mencionado previamente.

Uma vez definida a abordagem para modelagem da história natural da doença, passa-se a tarefa de parametrizar as curvas de SLP e SG, para ambos os comparadores. Diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas, sendo elas: exponencial, Weibull, log-normal e log-logística. A distribuição de escolha para parametrização de cada uma das curvas foi definida através de critérios estatísticos (*Akaike Information Criteria – AIC*).

Os parâmetros definidos para a modelagem dos dados de eficácia utilizados no modelo estão descritos nas seções a seguir.

#### **1.9.1. Sobrevida global**

Conforme mencionado previamente, a curva de SG de vandetanibe foi ajustada através de uma variedade de funções paramétricas de sobrevivência, sendo a distribuição de Weibull, aquela de melhor ajuste. A Tabela 1 e Figura 2 apresentam os parâmetros utilizados para modelar a função paramétrica de Weibull e uma visualização das curvas projetadas, respectivamente. Assumiu-se uma curva equivalente para o grupo não tratado, uma vez que o estudo ZETA não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos para SG. (35)

Ao interpretar os resultados de SG do estudo (HR: 0,89; IC 95%: 0,48 a 1,65) é importante considerar que o desenho do estudo foi desenhado para detectar uma diferença de risco em SLP, não de SG. Por ética, os pacientes com progressão objetiva documentada que receberam placebo podiam escolher ser tratados com vandetanibe sem cegamento. Como mais de 80% (58/71) dos pacientes vivos após a descontinuação do placebo escolheram receber vandetanibe, o estudo tem serias limitações para estimar SG (enviés por cruzamento).

Tabela 1. Parâmetros da função de Weibull para parametrização da SG de vandetanibe.

Parâmetro	Valor
<i>Intercept</i>	3,03
<i>Log(scale)</i>	-0,51

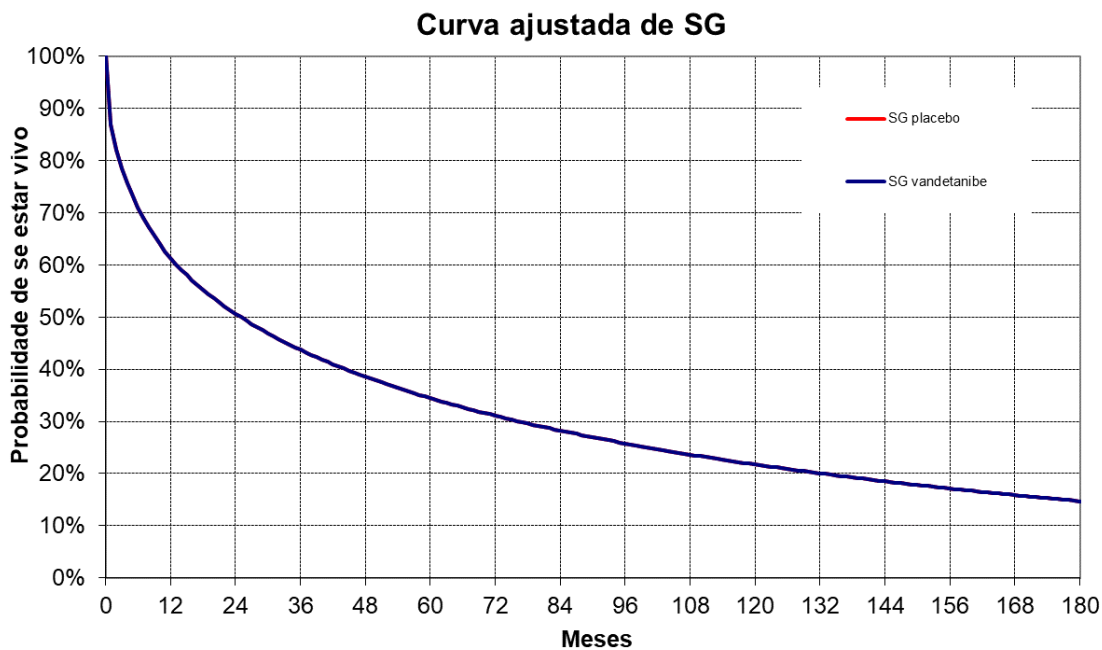


Figura 2. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).

1.9.2. Sobrevida livre de progressão

A modelagem da SLP seguiu o mesmo padrão adotado para a SG.

A Tabela 2 e Figura 3 apresenta os parâmetros utilizados para modelar a função paramétrica de Weibull, que apresentou o melhor ajuste aos dados de SLP, tanto para os pacientes tratados com vandetanibe, quanto para aqueles que não receberam tratamento ativo.

Tabela 2. Parâmetros da função exponencial para parametrização da SLP.

Parâmetro	Vandetanibe	Não tratados
<i>Intercept</i>	3,67	3,34
<i>Log(scale)</i>	-0,38	0,04

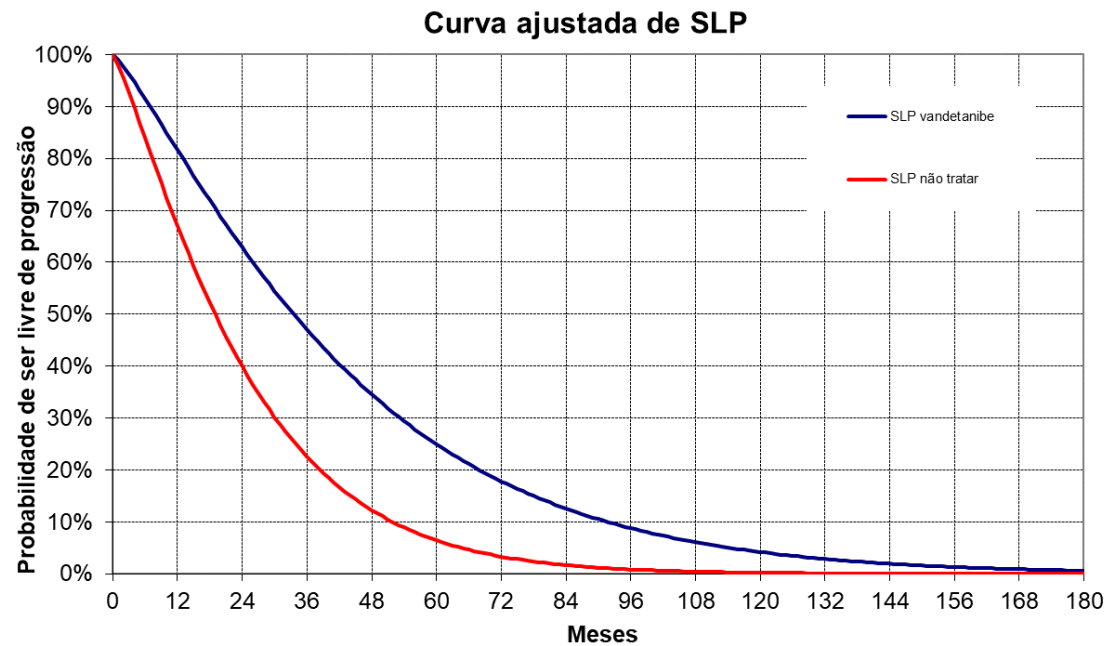


Figura 3. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).

1.9.3. Eventos adversos

A incidência de eventos adversos foi extraída de dados do estudo ZETA, considerando aqueles eventos de grau maior ou igual a 3, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Incidência de eventos adversos. (35)

Evento	Vandetanibe	Não tratados
Evento gastrointestinal	17,7%	3,0%
Evento não especificado	12,6%	1,0%



<b>Evento</b>	<b>Vandetanibe</b>	<b>Não tratados</b>
<b>Eventos vasculares</b>	9,1%	1,0%
<b>Eventos relacionados a administração</b>	8,7%	2,0%
<b>Infecções</b>	8,2%	5,1%
<b>Eventos metabólicos</b>	8,2%	1,0%
<b>Eventos relacionados a pele</b>	7,8%	0,0%
<b>Eventos respiratórios</b>	5,2%	5,1%
<b>Eventos do sistema nervoso central</b>	5,2%	4,0%
<b>Eventos musculoesqueléticos</b>	3,5%	4,0%
<b>Eventos renais e urinários</b>	3,0%	1,0%
<b>Eventos cardíacos</b>	2,2%	2,0%
<b>Eventos relacionados ao sangue</b>	2,2%	0,0%
<b>Eventos psiquiátricos</b>	2,2%	0,0%
<b>Eventos relacionados à toxicidade</b>	1,3%	4,0%
<b>Neoplasias benignas</b>	1,3%	2,0%
<b>Eventos oculares</b>	1,3%	0,0%
<b>Eventos relacionados ao sistema imunológico</b>	0,4%	2,0%
<b>Eventos hepatobiliares</b>	0,4%	0,0%

### **1.10. Uso de recursos e custos**

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos, monitoramento e o manejo de eventos adversos. A análise aqui apresentada representa um exercício conservador por não incorporar os custos da quimioterapia que, segundo as diretrizes da SBOC, pode ser usada no tratamento de pacientes com progressão. O modelo não incorpora este custo porque essas terapias não tem a indicação relevante nas bulas aprovadas por ANVISA. Como Caprelsa retarda a progressão da doença, a inclusão de esses custos diminuiria a Razão de Custo Efetividade Incremental (o custo por ano de vida sem progressão).

#### 1.10.1. Custo de aquisição de medicamentos

O custo mensal com aquisição de medicamentos foi definido com base no preço fábrica (PF), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços (ICMS). (40) Para a padronização dos custos de tratamento foram utilizados os valores dos medicamentos de referência, conforme a lista de medicamentos de referência publica pela ANVISA. (40)

A posologia foi definida conforme a orientação de bula de vandetanibe, conforme apresentado na Tabela 4.

**Tabela 4. Posologias utilizadas por esquema de tratamento.**

Medicamento	Posologia	Referência
Vandetanibe	300 mg VO uma vez ao dia	(19)

VO: via oral.

A Tabela 5 apresenta os custos de aquisição dos medicamentos utilizados na análise, enquanto a Tabela 6 apresenta o custo mensal de tratamento.

**Tabela 5. Custo de aquisição de medicamentos.**

Medicamento	Apresentação	PF 18%
Vandetanibe	300 mg x 30 comprimidos	R\$ 20.614,74

**Tabela 6. Custo mensal de tratamento (1 mês = 30,42 dias).**

Regime de tratamento	Custo mensal
Vandetanibe	R\$ 20.901,06

#### 1.10.2. Custo de monitoramento

O padrão de uso de recursos para a definição do custo de monitoramento foi definido de acordo com o protocolo do estudo ZETA e está apresentado na Tabela 7.

**Tabela 7. Padrão de uso de recursos - monitoramento.**

<b>Procedimento</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Outros anos</b>
<b>Eletrocardiograma</b>	8	0,8
<b>Potássio</b>	8	0,8
<b>Cálcio</b>	8	0,8
<b>Magnésio</b>	8	0,8
<b>TSH</b>	8	0,8

Os custos foram definidos de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição e estão apresentados na Tabela 8.

**Tabela 8. Custos de procedimentos - monitoramento.**

<b>Procedimento</b>	<b>Custo unitário (R\$)</b>
<b>Eletrocardiograma</b>	48,06
<b>Potássio</b>	7,04
<b>Cálcio</b>	7,04
<b>Magnésio</b>	7,04
<b>TSH</b>	7,04

### **1.10.3. Custo do manejo de eventos adversos**

O padrão de uso de recursos para o acompanhamento dos pacientes em SLP, DPr e para a morte foi definido de acordo com a opinião de especialistas e custeado com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição. (41) O padrão de uso de recursos foi definido de acordo com a opinião de um médico especialista e está definido no ANEXO 7.

**Tabela 9. Custo do manejo de eventos adversos.**

<b>Evento</b>	<b>Custo por evento</b>
<b>Evento gastrointestinal</b>	R\$ 2.290
<b>Evento não especificado</b>	R\$ 280
<b>Eventos vasculares</b>	R\$ 7.816
<b>Eventos relacionados a administração</b>	R\$ 92
<b>Infecções</b>	R\$ 4.557
<b>Eventos metabólicos</b>	R\$ 1.482
<b>Eventos relacionados a pele</b>	R\$ 1.010
<b>Eventos respiratórios</b>	R\$ 1.104
<b>Eventos do sistema nervoso central</b>	R\$ 1.759
<b>Eventos musculoesqueléticos</b>	R\$ 1.353
<b>Eventos renais e urinários</b>	R\$ 10.895
<b>Eventos cardíacos</b>	R\$ 12.065
<b>Eventos relacionados ao sangue</b>	R\$ 4.104
<b>Eventos psiquiátricos</b>	R\$ 1.176
<b>Eventos relacionados à toxicidade</b>	R\$ 596
<b>Neoplasias benignas</b>	R\$ 3.109
<b>Eventos oculares</b>	R\$ 7.017
<b>Eventos relacionados ao sistema imunológico</b>	R\$ 978
<b>Eventos hepatobiliares</b>	R\$ 2.391

### **1.11. Resultados**

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVLP (Equação 1).

Os resultados de custo e efetividade foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 48 anos (*lifetime*), com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos (Tabela 10).

**Tabela 10. Resultados da análise de custo-utilidade (vandetanibe vs. não tratar).**

	<b>Vandetanibe</b>	<b>Não tratar</b>	<b>Incremental</b>
<b>Custo total</b>	R\$ 518.418	R\$ 1.035	R\$ 517.383
<b>AVLP</b>	3,22	1,95	1,27
<b>RCEI (R\$ / AVLP ganhos)</b>	<b>R\$ 406.476</b>		

SLP: sobrevida livre de progressão; AVLP: anos de vida livres de progressão; RCEI: razão de custo-efetividade incremental.

Os resultados da análise de custo-efetividade sugerem que o tratamento carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático, com vandetanibe apresenta maior custo com ganhos significativos em AVLP, resultando em uma RCEI de aproximadamente R\$ 406 mil por AVLP ganho. É importante ressaltar que, apesar da RCEI de valor significativo, o tratamento com vandetanibe foi comparado com o não tratamento, que incorre em custos pouco relevantes.

Além disso, o carcinoma de tireoide apresenta prevalência, em 5 anos, de 14,4 casos por 100 mil habitantes, (42) o que, segundo o Projeto de Lei Nº 56/2016, que institui a Política Nacional para Doenças Raras, aprovado pelo senado federal, e que define os parâmetros que visam padronizar o acesso aos serviços e cuidados adequados para os pacientes diagnosticados com doenças raras, determina que doenças cuja prevalência é igual ou inferior a 65 casos por 100 mil habitantes, podem ser classificadas como doenças raras. (43)

Sendo assim, mecanismos diferenciados para o registro sanitário, definição de preço e incorporação de medicamentos órfãos são utilizados no SUS. (43) Entre os mecanismos diferenciados define-se que a incorporação de medicamentos órfãos deve ser considerada sob o aspecto da relevância clínica e não sob o aspecto da relação de custo-efetividade, sendo os critérios de eficácia, segurança e efetividade do medicamento avaliados de acordo com as especificidades da doença. (43)

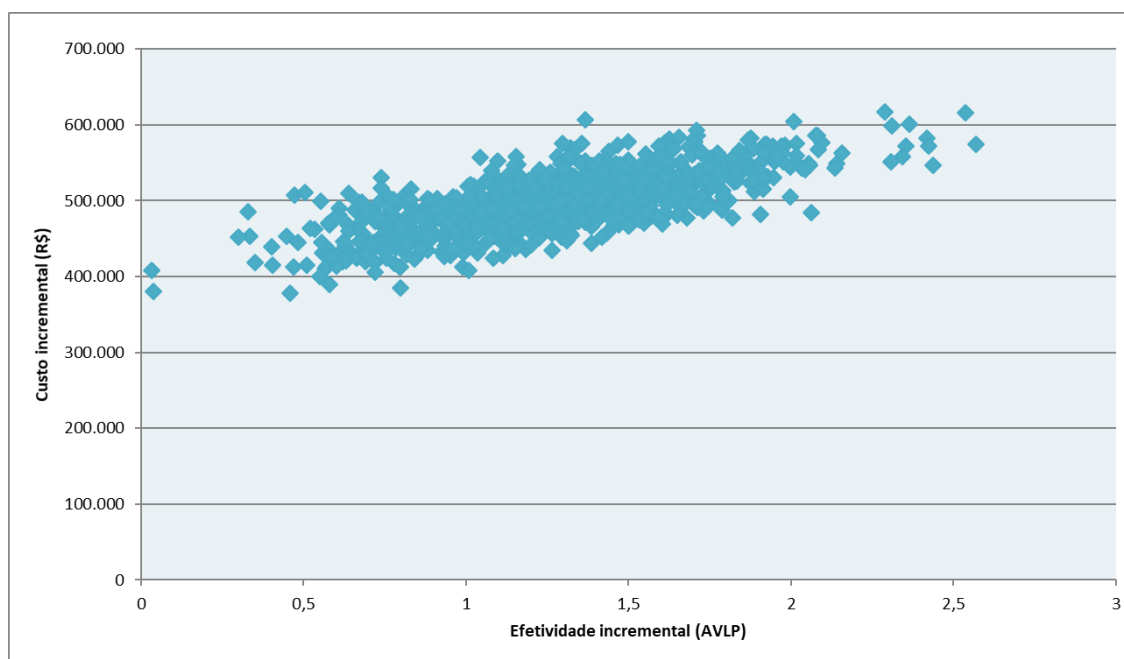
Neste contexto, vale ressaltar que os resultados de custo-efetividade são de menor relevância quando da discussão da incorporação de vandetanibe ao *rol* de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS.

### 1.12. Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza.

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de custo foi atribuída a distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição beta e log-normal aos HR e parâmetros das curvas de sobrevida utilizadas na análise. Todos os parâmetros foram variados assumindo-se um erro padrão de 10% em relação ao valor do cenário base.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 4 para o desfecho AVLP.



**Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade**

Os resultados da análise de sensibilidade probabilística mantiveram-se coerentes com aqueles apresentados no cenário base, onde o medicamento apresentou maior custo com efetividade, medida em AVLP, significativamente superior.

#### 4. REFERÊNCIAS

1. Schlumberger M, Carlomagno F, Baudin EBJ, M. S. New therapeutic approaches to treat medullary thyroid carcinoma. *Nat Clin Pr Endocrinol Metab*. 2008;4:22–32.
2. Leboulleux S, Baudin E, Travagli J-P, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(3):299–310.
3. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Colégio Brasileiro de Radiologia. Câncer Diferenciado da Tireóide: Fatores de Risco e Diagnóstico. Projeto Diretrizes. São Paulo; 2006.
4. Maia A, Siqueira D, Kulcsar M, Tincani A, Mazeto G, Maciel L. Diagnóstico, tratamento e seguimento do carcinoma medular de tireoide: recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014;58(7):667–700.
5. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2017. 128 p.
6. Ministérios da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde; 2015. 126 p.
7. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1998;48(3):265–73.
8. Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L. Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer*. 1996;77(8):1556–65.
9. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: Demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer*. 2006;107(9):2134–42.
10. Ernani V, Kumar M, Chen AY, Owonikoko TK. Systemic treatment and management approaches for medullary thyroid cancer. *Cancer Treat Rev*. 2016;50:89–98.
11. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Atenção à Saúde. Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em oncologia. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 356 p.
12. Sociedade Brasileira de Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Sociedade Brasileira de Cancerologia, Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, Colégio Brasileiro de Radiologia. Câncer Medular de Tireoide: tratamento. Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar. São Paulo; 2011.
13. Wells SA, Asa SL, Dralle H, Elisei R, Evans DB, Gagel RF, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the Management of Medullary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610.



14. 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.
15. Puñales MK, Rocha AP, Gross JL, Maia AL. [Medullary thyroid carcinoma: clinical and oncological features and treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):137–46.
16. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, Gorges R, Sheu SY, Veit P, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2008;40(3):210–3.
17. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *Br J Cancer.* 2000;83(6):715–8.
18. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001;11(12):1161–8.
19. AstraZeneca do Brasil Ltda. Caprelsa (vandetanibe) [Bula]. São Paulo; 2014. p. 1–22.
20. Frampton JE. Vandetanib: in medullary thyroid cancer. *Drugs.* 2012;72(10):1423–36.
21. Commander H, Whiteside G, Perry C. Vandetanib First Global Approval. *Drugs.* 2011;71(10):1355–65.
22. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res.* 2002;62(16):4645–55.
23. Vitagliano D, De Falco V, Tamburrino A, Coluzzi S, Troncone G, Chiappetta G, et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):1–11.
24. Broutin S, Dupuy C, Caillou B, et al. In vitro and in vivo activity of vandetanib in a human medullary thyroid carcinoma model bearing a RET(C634W) activating mutation. 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2009. p. 1788.
25. Wu W, Onn A, Isobe T, Itasaka S, Langley RR, Shitani T, et al. Targeted therapy of orthotopic human lung cancer by combined vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor signaling blockade. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(2):471–83.
26. Dreys J, Konerding MA, Wolloscheck T, Wedge SR, Ryan AJ, Ogilvie DJ, et al. The VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, ZD6474, inhibits angiogenesis and affects microvascular architecture within an orthotopically implanted renal cell carcinoma. *Angiogenesis.* 2004;7(4):347–54.
27. McCarty MF, Wey J, Stoeltzing O, Liu W, Fan F, Bucana C, et al. ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, inhibits orthotopic growth and angiogenesis of gastric cancer. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(9):1041–8.

28. Bruns C, Köhl G, Guba M, et al. Anti-angiogenic and antitumour activity of a novel VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor ZD6474 in a metastatic human pancreatic tumour model. *Proc Am Soc Cancer Res.* 2003;44:604.
29. Arao T, Fukumoto H, Takeda M, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor as a target for ZD6474. *Cancer Res.* 2004;64(24):9101–4.
30. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res.* 2002;62(24):7284–90.
31. Taguchi F, Koh Y, Koizumi F, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib (“Iressa”)-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci.* 2004;95(12):984–9.
32. Gule MK, Chen Y, Sano D, Frederick MJ, Zhou G, Zhao M, et al. Targeted therapy of VEGFR2 and EGFR significantly inhibits growth of anaplastic thyroid cancer in an orthotopic murine model. *Clin cancer Res.* 2011;17(8):2281–91.
33. Wu W, Isobe T, Itasaka S, et al. ZD6474, a small molecule targetting VEGF and EGF receptor signaling, inhibits lung angiogenesis and metastasis and improves survival in an orthotopic model of non-small cell lung cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2004;45:1051.
34. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
35. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134–41.
36. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, 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.
37. 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.
38. Chougnet 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.
39. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
40. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
41. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2008. 199 p.

42. Globocan. Globocan - Thyroid - Estimated incidence and prevalence, adult population: male [Internet]. 2012. Available from: [http://globocan.iarc.fr/old/summary\\_table\\_site\\_prev.asp?selection=27240&title=Thyroid&sex=1&america=2&build=6&window=1&sort=0&submit=Execute](http://globocan.iarc.fr/old/summary_table_site_prev.asp?selection=27240&title=Thyroid&sex=1&america=2&build=6&window=1&sort=0&submit=Execute)
43. Imprensa Nacional (Brasil). Projeto de Lei da Câmara nº 56, de 2016: Institui a Política Nacional para Doenças Raras no Sistema Único de Saúde - SUS. Diário do Senado Federal. Brasília: Senado Federal; 2016. p. 18.
44. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da população do Brasil [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
45. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet - Informação em saúde suplementar [Internet]. 2018. Available from: <http://www.ans.gov.br/anstabnet/>
46. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Critical appraisal: Notes and checklists [Internet]. 2014. Available from: <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>
47. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, Vasselli J, Haddad R. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(6):2664–71.
48. Zhang L, Li S, Zhang Y, Zhan J, Zou BY, Smith R, et al. Pharmacokinetics and Tolerability of Vandetanib in Chinese Patients With Solid, Malignant Tumors: An Open-Label, Phase I, Rising Multiple-Dose Study. *Clin Ther.* 2011;33(3):315–27.
49. Fox E, Widemann BC, Chuk MK, Marcus L, Aikin A, Whitcomb PO, et al. Vandetanib in children and adolescents with multiple endocrine neoplasia type 2b associated medullary thyroid carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2013;19(15):4239–48.
50. Rinciog C, Myrén KJ, Aldén M, Diamantopoulos A, LeReun C. An Indirect Treatment Comparison of Cabozantinib Versus Vandetanib in Progressive Medullary Thyroid Cancer (MTC). *Value Heal.* 2014;17(7):A616–7.
51. Trimboli P, Castellana M, Virili C, Giorgino F, Giovanella L. Efficacy of Vandetanib in treating locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma according to RECIST Criteria: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(MAY).
52. Noone AM, Howlader N, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2015, based on November 2017 SEER data submission, posted on the SEER web site, April 2018. Bethesda, MD. National Cancer Institute, 2018. [http://seer.cancer.gov/1975\\_2015/](http://seer.cancer.gov/1975_2015/)
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Thyroid Carcinoma NCCN Evidence Blocks, Version 1.2019-April 16, 2019. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/thyroid\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid_blocks.pdf)
54. Reis da Rocha D, Oliveira AA. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC): Carcinoma Medular de Tireoide. Versão 2019.