

**Análise de Impacto Orçamentário: Caprelsa®
(vandetanibe) no tratamento de pacientes
com carcinoma medular de tireoide
localmente avançado irressecável ou
metastático**

SOLICITANTE: Sanofi Medley Ltda.

1. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

1.1. Definição da população elegível

Para a definição da população elegível ao tratamento com vandetanibe, adotou-se um cenário epidemiológico, isto é, partindo-se da população total de adultos, no Brasil, foram aplicados dados epidemiológicos até se atingir a população de interesse (Figura 1).

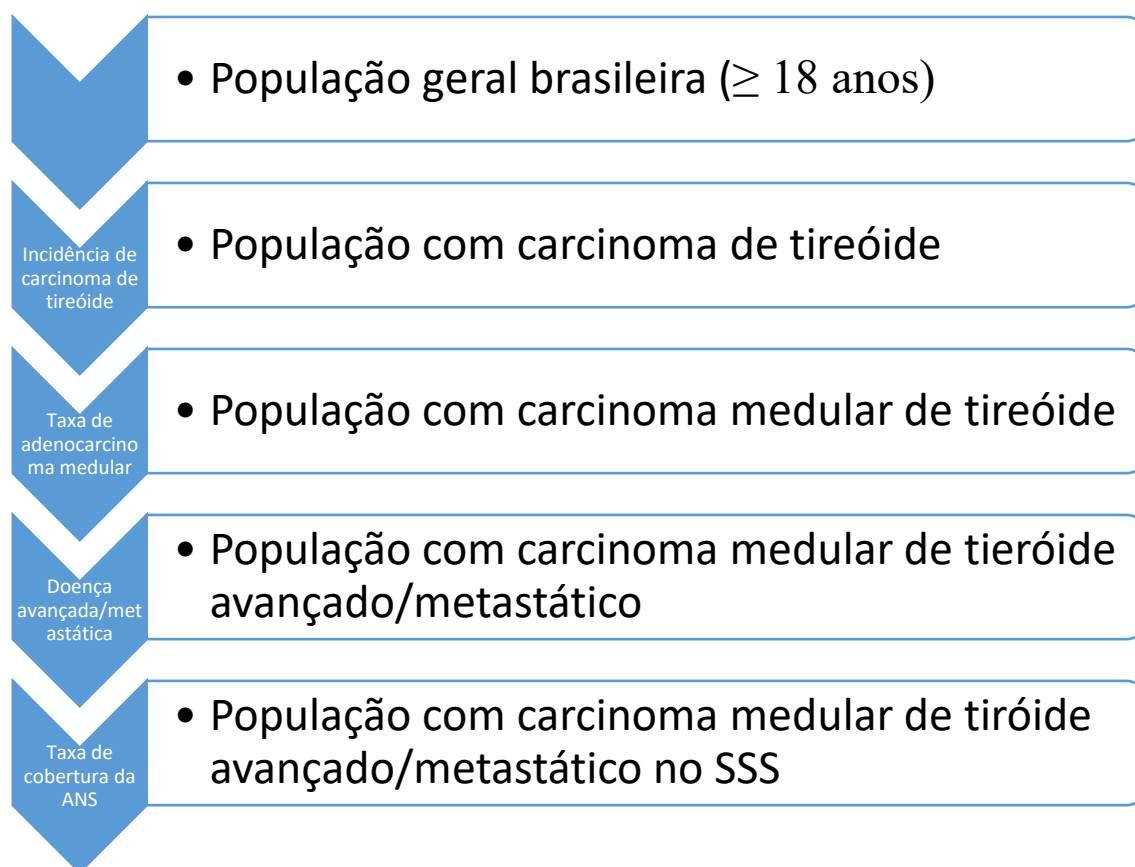


Figura 1. Fluxo para determinação da população elegível ao tratamento.

A partir do fluxo apresentado foi possível calcular a população elegível ao tratamento para os anos de 2020 a 2024 (Tabela 1).

Tabela 1. População elegível ao tratamento.

População total (adultos)	2020	2021	2022	2023	2024	Referência
Homens	76.187.584	77.043.583	77.870.652	78.678.069	79.452.720	(44)
Mulheres	82.067.970	83.001.326	83.904.787	84.787.207	85.635.751	(44)
Incidência (p/ 100 mil)						
Homens	1,49	1,49	1,49	1,49	1,49	(5)
Mulheres	7,57	7,57	7,57	7,57	7,57	(5)
Adenocarcinoma medular	1,6%	1,6%	1,6%	1,6%	1,6%	(52), (53)
Doença avançada/metastática	50%	50%	50%	50%	50%	(7)
Cobertura da ANS	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%	24,4%	(45)
População elegível	14	15	15	15	15	Calculado

1.2. Custo de tratamento

O custo mensal de tratamento com vandetanibe foi definido conforme a **Erro! Fonte de referência não encontrada..**

O cálculo do custo anual de tratamento baseou-se no custo mensal multiplicado por 12 meses. Além disso, utilizou-se o tempo mediano de SLP, de acordo com o estudo ZETA (tempo estimado de 30,5 meses), equivalente a 2,5 anos para o cálculo do custo total de tratamento de um paciente com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático (Tabela 2). Ao tratamento com BSC atribuiu-se valor igual a zero.

Tabela 2. Custo de tratamento com vandetanibe.

	Custo mensal	Meses por ano	Custo anual	Tempo mediano de tratamento	Custo total
Vandetanibe	R\$ 20.901,06	12	R\$ 250.813	2,5 anos	R\$ 637.482

1.3. Distribuição de mercado

O cenário de referência, sem a incorporação de vandetanibe ao SSS, assume que todos os pacientes são tratados com BSC. Já o cenário projetado, após a incorporação, considera uma adesão gradual ao medicamento, que se inicia com 10% do mercado ao final do primeiro ano, chegando até 50% ao final do quinto ano (Tabela 3).

Tabela 3. Distribuição de mercado: Cenário projetado.

	2020	2021	2022	2023	2024
Vandetanibe	10%	20%	30%	40%	50%
BSC	90%	80%	70%	60%	50%

BSC: *Best supportive care*.

1.4. Impacto orçamentário

Considerando-se as premissas de população elegível, custo de tratamento e distribuição de mercado adotadas nos itens anteriores foi possível o cálculo do impacto orçamentário resultante da incorporação de vandetanibe ao SSS (Tabela 4).

Tabela 4. Resultados da análise de impacto orçamentário.

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024
Projetado	R\$ 359.735	R\$ 1.087.373	R\$ 2.025.806	R\$ 2.983.969	R\$ 3.960.847
Referência	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0	R\$ 0
Incremental	R\$ 359.735	R\$ 1.087.373	R\$ 2.025.806	R\$ 2.983.969	R\$ 3.960.847

A incorporação de vandetanibe ao SSS trará um impacto ao orçamento menor de um milhão de Reais ao final do primeiro ano após a incorporação e um total acumulado de aproximadamente R\$ 10 milhões ao final de 5 anos.

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). Secretária 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
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/
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
54. Reis da Rocha D, Oliveira AA. Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC): Carcinoma Medular de Tireoide. Versão 2019.