



Brasília, DF | junho de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

Unidade de Avaliação de Tecnologias do Hospital Alemão
Oswaldo Cruz - UATS / HAOC

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

Aramís Tupiná Alcântara de Moreira - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de quadros

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO SORAFENIBE.	12
QUADRO 2. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO LENVATINIBE.....	15
QUADRO 3. APRESENTAÇÃO DE PREÇO DISPONÍVEL PARA AS TECNOLOGIAS NO BRASIL, E O CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO ESTIMADO.	19
QUADRO 4. PERGUNTA PICOS (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO, <i>OUTCOMES</i> [DESFECHO] E <i>STUDY TYPES</i> [TIPOS DE ESTUDOS]).....	20
QUADRO 5. CARACTERIZAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA.	21
QUADRO 6. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS.....	22
QUADRO 7. CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO	23
QUADRO 8 . AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE SOBREVIDA GLOBAL, SEGUNDO FERRAMENTA CINEMA, PARA AS COMPARAÇÕES ENVOLVENDO LENVATINIBE E SORAFENIBE.....	28
QUADRO 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO, SEGUNDO FERRAMENTA CINEMA, PARA AS COMPARAÇÕES ENVOLVENDO LENVATINIBE E SORAFENIBE.....	28
QUADRO 10. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	30
QUADRO 11. CENÁRIO ATUAL DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO.....	39
QUADRO 12. CENÁRIOS PROPOSTOS 1 E 2, DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO.....	40
QUADRO 13. CENÁRIOS PROPOSTOS 3 E 4, DO <i>MARKET SHARE</i> UTILIZADO NA AIO.....	41
QUADRO 14 - TRATAMENTO DE CDT LOCALMENTE AVANÇADO E/OU METASTÁTICO, REFRACTÁRIO AO IODO, PROGRESSIVO.....	45
QUADRO 15. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS PARA ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DE CDT LOCALMENTE AVANÇADO E/OU METASTÁTICO, REFRACTÁRIO AO IODO, PROGRESSIVO.....	48

Lista de tabelas

TABELA 1. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA GLOBAL	24
TABELA 2. RESULTADOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	25
TABELA 3. RESULTADOS PARA O DESFECHO TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA.....	26
TABELA 4. EVENTOS ADVERSOS GERAIS E GRAVES DE SORAFENIBE E LENVATINIBE.....	27
TABELA 5. VALORES DE UTILIDADE.....	34
TABELA 6 - VALORES DE UTILIDADE.....	35
TABELA 7. TAXAS DE EVENTOS ADVERSOS UTILIZADOS NO MODELO.	35
TABELA 8. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO SORAFENIBE E MELHOR TRATAMENTO DE SUPORTE	36
TABELA 9. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO LENVATINIBE E MELHOR TRATAMENTO DE SUPORTE	36
TABELA 10. ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS, ENTRE 2016 E 2023, NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE.....	39
TABELA 11. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	39
TABELA 12. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 1 (I.E., TODOS OS CUSTOS DIRETOS EM SAÚDE, <i>MARKET SHARE</i> CONSERVADOR).....	42
TABELA 13. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 2 (I.E., SOMENTE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS, <i>MARKET SHARE</i> CONSERVADOR).....	42

Lista de figuras

FIGURA 1. MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO ESTADOS DE SAÚDE.	33
--	----

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Sumário

1	APRESENTAÇÃO.....	7
2	DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE	7
3	RESUMO EXECUTIVO	8
4	INTRODUÇÃO	11
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO	11
4.2	TRATAMENTO RECOMENDADO.....	11
5	FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS.....	12
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	12
	<i>Sorafenibe</i>	12
	<i>Lenvatinibe</i>	15
5.2	PREÇOS E CUSTO DAS TECNOLOGIAS.....	18
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	20
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS	21
	<i>6.1.1. Ensaios clínicos randomizados</i>	21
	<i>6.1.2. Revisões sistemáticas</i>	22
6.2	EFEITOS DESEJÁVEIS	23
	<i>6.2.1. Sobrevida global</i>	23
	<i>6.2.2. Sobrevida livre de progressão</i>	24
	<i>6.2.3. Taxa de resposta objetiva</i>	26
6.3	EFEITOS INDESEJÁVEIS.....	26
7	AValiação DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA	27
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS.....	28
9	AValiação ECONÔMICA.....	30
9.1	MÉTODOS	31
9.2	RESULTADOS.....	36
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	38
10.1	MÉTODOS	38
10.2	RESULTADOS.....	41
11	ACEITABILIDADE	44
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	44
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	45
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS.....	48
15	CONSIDERAÇÕES FINAIS	49
16	PERSPECTIVA DO PACIENTE	50
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	50
18	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTESE DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	61
	APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTROS.....	67
	APÊNDICE 3 – JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS.....	69
	APÊNDICE 4 – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	72
	APÊNDICE 5 – QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS.....	73
	APÊNDICE 6 – RESULTADOS DETALHADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS.....	75
	APÊNDICE 7 – CUSTOS DAS ANÁLISES ECONÔMICA E DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	87
	APÊNDICE 8 – PARÂMETROS PARA EXTRAPOLAÇÃO DAS CURVAS DE SOBREVIDA	90
	APÊNDICE 9 – CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	93
	APÊNDICE 10 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA	99
	APÊNDICE 11 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO ..	105
	APÊNDICE 12 – INFORMAÇÕES SOBRE PATENTES.....	111

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

1 Apresentação

Este documento se refere à avaliação do **sorafenibe e lenvatinibe** para o tratamento de indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS). Este relatório de recomendação foi elaborado pelo Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, com o objetivo de avaliar a eficácia e a segurança do sorafenibe e do lenvatinibe para o tratamento da referida população. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do CDT.

2 Declaração de Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3 Resumo executivo

Tecnologias: Sorafenibe e lenvatinibe.

Indicação: Adultos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: O carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) é a forma mais comum de câncer da tireoide. O tratamento consiste no procedimento cirúrgico para a remoção do tumor e, em alguns casos, da tireoide inteira (tireoidectomia total). Porém, pacientes com doença em progressão são candidatos à terapia sistêmica, com utilização de inibidores de tirosina quinase como sorafenibe e lenvatinibe. Estes fármacos atuam no processo de angiogênese necessária para a formação do tumor e suas metástases. Desta forma, o objetivo deste relatório foi avaliar a eficácia, efetividade e impacto orçamentário de sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de adultos com diagnóstico de CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, no SUS.

Pergunta de pesquisa: O sorafenibe e o lenvatinibe são mais eficazes e seguros para o tratamento de pacientes com diagnóstico de CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, quando comparado à quimioterapia padrão ou nenhuma intervenção?

Síntese das evidências científicas: Foram identificados 2 ECR referentes ao lenvatinibe (SELECT e de Zheng 2021) e um ao sorafenibe (DECISION). Em todos os casos, os tratamentos com as intervenções foram relacionados a aumento significativo da sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com o placebo (SELECT: HR 0,59 (IC 95% 0,45–0,76); Zheng 2021: HR 0,16 (IC 95% 0,10–0,26); DECISION: HR 0,21 (IC 99% 0,14–0,31)). Contudo, as intervenções estiveram associadas a maiores taxas de eventos adversos (tanto gerais, quanto graves), especialmente hipertensão, síndrome mão-pé, perda de peso e fadiga, sendo a maioria de grau 1 ou 2. Paralelamente, nos estudos DECISION e de Zheng 2021 não se identificaram mudanças significativas na sobrevida global (SG), possivelmente devido ao curto tempo de acompanhamento (16 a 18 meses). Em uma análise *post-hoc* do estudo SELECT observou-se aumento significativo da SG de pacientes com metástases pulmonares de $\geq 1,0$ cm que receberam lenvatinibe (HR 0,63 (IC 95% 0,47–0,85)). Em outra publicação identificou-se que a SG também foi significativamente superior no grupo de pacientes com mais de 65 anos que receberam lenvatinibe (HR 0,53 (IC 95% 0,31–0,91)). Ressalta-se ainda que nenhum estudo avaliou o desfecho qualidade de vida. Adicionalmente, apesar das revisões sistemáticas corroborarem os resultados dos ECR, a maioria delas apresentou qualidade baixa ou criticamente baixa (n= 7/9). A meta-análise em rede de Ji 2022 é a mais atual sobre o tema, a qual identificou maior eficácia do lenvatinibe frente aos demais medicamentos testados em termos de SG e SLP, porém às custas de um pior perfil de segurança.

Avaliação econômica: Para o horizonte temporal *lifetime* (10 anos), observou-se que o tratamento com sorafenibe e lenvatinibe foram associados a um maior benefício clínico e custo total de tratamento comparado ao melhor tratamento de suporte, apresentando razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 268 mil e R\$ 319 mil para QALY ganho, respectivamente, e de R\$ 152 mil e R\$ 245 mil para ano vida ganho,

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

respectivamente. As análises de sensibilidade determinísticas mostraram que os parâmetros de utilidade e o custo das tecnologias foram os parâmetros que mais influenciaram na RCEI.

Análise de impacto orçamentário: Ao considerar um cenário proposto com difusão de sorafenibe e lenvatinibe de 10% a 50% em um horizonte temporal de cinco anos (análises separadas) e com custos relacionados a eventos clínicos (sobrevida), a análise demonstrou que a incorporação do sorafenibe e lenvatinibe no SUS pode gerar um incremento de custo em cinco anos de R\$ 30,2 milhões e R\$ 53,1 milhões, respectivamente. Já ao considerar somente o custo das tecnologias, o incremento acumulado em cinco anos seria de R\$ 30,2 milhões e R\$ 53,2 milhões, respectivamente.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: foram identificadas 4 tecnologias a fim de compor o tratamento de pessoas com carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo. Inibidor de MET e VEGF: cabozantinibe, registrado na ANVISA para a população deste relatório; dois inibidores de RET: pralsetinibe (registrado na FDA) e selpercatinibe (registrado pelas Anvisa, EMA e FDA); inibidor de BRAF + MEK1/MEK 2: dabrafenibe combinado a trametinibe, sem registro para a indicação deste relatório.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Sorafenibe é recomendado como uma opção para CDT pelo NICE, SMC e PBAC, enquanto lenvatinibe é recomendado pelo NICE, CADTH, SMC e PBAC.

Considerações finais: A síntese de evidência clínica demonstrou que o sorafenibe e o lenvatinibe impactaram positivamente no desfecho de SLP comparado ao placebo. Contudo, as intervenções não apresentaram diferença estatisticamente significativa para o desfecho de SF comparado ao placebo e estavam associadas a maiores taxas de eventos adversos. A análise de custo-efetividade/utilidade demonstrou que o sorafenibe e o lenvatinibe não são custo-efetivos para QALY e anos de vida ganho se considerado o limiar de custo-efetividade adotado no SUS (um ou três vezes o valor de referência). A análise de impacto orçamentário demonstrou que a incorporação do sorafenibe e lenvatinibe no SUS deve gerar um incremento de custo, com um total acumulado de R\$ 1,2 milhões a R\$ 11,4 milhões e R\$ 1,7 milhões a R\$ 21,5 milhões em cinco anos da análise, respectivamente, a depender da difusão da tecnologia.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 31/2024 esteve aberta durante o período de 16/05/2024 a 20/05/2024 e uma pessoa se inscreveu. Contudo, verificou-se que o inscrito não atendia às especificidades deste tema e a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e Centros de tratamento. Um participante foi identificado, entretanto, no momento da participação não pôde comparecer. Assim, não houve a participação.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do comitê de medicamentos presentes na 130ª Reunião da Conitec, realizada no dia seis de junho de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, tendo as razões de custo-efetividade incrementais acima do limiar de disposição a pagar estabelecido pelo Ministério da Saúde

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

e os impactos orçamentários elevados como fatores importantes para a tomada de decisão.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4 Introdução

4.1 Aspectos clínicos, epidemiológicos e diagnóstico

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a forma mais comum de câncer da tireoide. Esta condição clínica surge a partir das células foliculares ou papilares da tireoide, que normalmente são responsáveis pela produção e liberação desses hormônios.

O carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a forma mais comum de câncer da tireoide (representando 90% dos casos) e a neoplasia maligna endócrina mais prevalente¹. Esta condição clínica surge a partir das células foliculares ou papilares da tireoide, que normalmente são responsáveis pela produção e liberação desses hormônios. Estima-se que a incidência anual varie entre 1,2-2,6 homens e 2,0-3,8 mulheres/100.000 a nível mundial. Essa incidência tem aumentado nas últimas décadas, possivelmente devido à melhora no diagnóstico de pequenos cânceres. Ainda, a doença é comumente diagnosticada entre 40-45 anos para tumores papilares e entre 50-55 anos para tumores foliculares. A taxa de mortalidade anual a nível global é de 0,5/100.000 em homens e mulheres²⁻⁴. Apesar do aumento da incidência nos últimos anos, as taxas de sobrevivência para pacientes com CDT são geralmente altas, especialmente quando diagnosticado e tratado precocemente^{1,5}.

Para a classificação prognóstica do CDT é avaliado o risco de mortalidade relacionada ao câncer, estimado pelos critérios de estadiamento – TNM, e o risco de recorrência pela estratificação de risco da *American Thyroid Association* (ATA). De acordo com a classificação pela TNM, a maioria dos pacientes (>90%) está em estágios iniciais (I ou II), enquanto pela estratificação de risco da ATA, apesar dos pacientes poderem ser classificados em baixo risco, intermediário ou alto de recorrência, aproximadamente 80% dos pacientes são considerados como de baixo risco^{1,5}.

O diagnóstico precoce do CDT é fundamental para o sucesso do tratamento. Exames de imagem, como ultrassonografia, cintilografia e tomografia computadorizada, juntamente com a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) para análise citológica, são importantes ferramentas utilizadas para identificar a presença de nódulos ou alterações suspeitas na tireoide^{4,6}.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do CDT geralmente envolve a cirurgia para remover o tumor e, em alguns casos, a tireoide inteira (tireoidectomia total)⁷. Contudo, pacientes com doença em progressão são candidatos à terapia sistêmica. Neste caso, são utilizados inibidores de tirosina quinase como sorafenibe e lenvatinibe. Estes fármacos atuam inibindo a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

interação entre o fator de crescimento do epitélio vascular (VEGF) e seu receptor (VEGFR), impactando na angiogênese necessária para a formação do tumor e suas metástases ⁸. Assim, este material foi elaborado para avaliar a eficácia, efetividade, eficiência e impacto orçamentário de sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, no SUS.

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Carcinoma Diferenciado da Tireoide ⁶, para adultos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, um tratamento sistêmico recomendado é a doxorrubicina, mas de fraca evidência clínica e uso. Desta forma, sorafenibe e lenvatinibe foram consideradas como alternativas à ausência de tratamento ou quimioterapia neste relatório.

5 Ficha técnica das tecnologias

5.1 Características gerais

Sorafenibe

O sorafenibe é um inibidor de receptor tirosina-quinase que tem potente atividade anti-angiogênica e antitumoral, atuando através da inibição dos receptores do fator de crescimento do endotélio vascular-1 (VEGFR-1), VEGFR-2, *Platelet-derived growth factor receptor- α* (PDGFR- α), PDGFR- β , c-Kit e *FMS-like tyrosine kinase 3* (FLT-3). O **Quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do sorafenibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Tosilato de sorafenibe
Apresentação	Comprimidos revestidos com 200 mg de sorafenibe em embalagem com, 60 comprimidos.
Detentores do registro	Registro – 170560029 BAYER S.A. - 18459628000115
Fabricantes	BAYER S.A. - 18459628000115
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado (papilífero, folicular, célula de Hurthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a iodo radioativo
Indicação proposta	Adultos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo
Posologia e Forma de Administração	Uso oral. Os comprimidos devem ser deglutidos com um pouco de água. A dose diária total recomendada é de 800 mg de sorafenibe administrados em forma de 2 comprimidos de 200 mg, duas vezes ao dia, entre as refeições ou durante refeições com pouca ou moderada quantidade de gordura. Recomenda-se que

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

	<p>sorafenibe seja tomado entre as refeições ou durante refeições com pouca ou moderada gordura. Se o paciente for ingerir uma refeição rica em gordura, sorafenibe deve ser tomado pelo menos 1 hora antes ou 2 horas após a refeição. Quando sorafenibe é administrado durante uma refeição com gordura moderada, a biodisponibilidade é similar à registrada em jejum. Com uma refeição rica em gordura, a biodisponibilidade do sorafenibe é reduzida em 29% em comparação com a administração em jejum. Se uma dose de sorafenibe for esquecida, deve-se ingeri-la o quanto antes. Se for perto do horário da próxima dose, não se deve ingerir a dose esquecida. Não se deve ingerir duas doses para compensar a dose esquecida.</p> <p><u>Duração do tratamento:</u> O tratamento deve continuar até que não haja mais nenhum benefício clínico para o paciente ou até que se manifeste alguma toxicidade inaceitável.</p>
Patente	BR122016015715 (produto; vigência prevista até 22/07/2024); PI0412219 (produto; vigência prevista até 22/07/2024); PI0514715 (formulação; vigência prevista até 29/08/2025); BR112012001260 (formulação; vigência prevista até 09/07/2030).*

Fonte: Bula do medicamento tozilatato de sorafenibe registrada na Anvisa ⁹. *Para mais informações, consultar o **Apêndice 12**.

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi extraído da bula registrada na Anvisa (Registro: 170560029) ⁹:

Contraindicações:

Sorafenibe é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade grave conhecida ao sorafenibe ou a qualquer um dos excipientes ⁹.

Advertências e precauções:

- Reações dermatológicas - As reações adversas mais comuns com sorafenibe são reação palmo-plantar (eritrodismestesia palmo-plantar) e o rash cutâneo. Essas reações são geralmente de grau 1 e 2 de acordo com a CTC ("Common Toxicity Criteria") do NCI ("National Cancer Institute") e, em geral, surgem durante as primeiras 6 semanas de tratamento com sorafenibe. O controle das reações dermatológicas pode incluir tratamento tópico para alívio sintomático, interrupção temporária do tratamento e/ou modificação da dose de sorafenibe ou, em casos graves ou persistentes, interrupção permanente do tratamento ⁹.

- Hipertensão - Observou-se aumento da incidência de hipertensão em pacientes que receberam sorafenibe. Em geral, a hipertensão foi leve a moderada, surgiu no início do tratamento e foi controlável com tratamento anti-hipertensivo padrão. A pressão arterial deve ser monitorada regularmente e tratada, se necessário, de acordo com as condutas médicas padrão. Em caso de hipertensão grave, persistente ou de crises hipertensivas apesar do tratamento anti-hipertensivo adequado, deve-se considerar a descontinuação permanente do sorafenibe ⁹.

- Hemorragia - Pode ocorrer aumento do risco de hemorragias após administração de sorafenibe. A incidência de eventos hemorrágicos graves é incomum. Se um evento hemorrágico precisar de intervenção médica, recomenda-se considerar a descontinuação permanente de sorafenibe. Devido ao risco potencial de sangramento, infiltração da traqueia, dos brônquios, e do esôfago deve ser tratada com terapia localizada antes da administração de Nexavar® em pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado ⁹.

- Varfarina - Há relatos incomuns de eventos hemorrágicos ou de elevações da relação normalizada internacional – RNI ("INR – International Normalized Ratio") em alguns pacientes em uso de varfarina durante o

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

tratamento com sorafenibe. Deve-se monitorar regularmente as alterações do tempo de protrombina, a RNI e os eventos hemorrágicos clínicos em pacientes que tomam varfarina concomitantemente com sorafenibe ⁹.

- Complicações na cicatrização de feridas - Não foram realizados estudos formais sobre o efeito de sorafenibe na cicatrização de feridas. Em pacientes submetidos a intervenções cirúrgicas de grande porte, recomenda-se interrupção temporária do tratamento com sorafenibe como medida de precaução. A experiência clínica em relação ao intervalo de tempo para reiniciar o tratamento após intervenção 15 VE0122-CCDS21 cirúrgica de grande porte é limitada. Portanto, a decisão de reiniciar o tratamento com sorafenibe nessa situação deve basear-se no julgamento clínico da cicatrização adequada da ferida ⁹.

- Isquemia cardíaca e/ou infarto - A incidência de isquemia cardíaca ou infarto de miocárdio, surgidos durante o tratamento no estudo 11213, foi maior no grupo que recebeu sorafenibe (4,9%) comparado com o grupo placebo (0,4%). A incidência de isquemia cardíaca ou infarto de miocárdio, surgidos durante o tratamento no estudo 100554 foi de 2,7% no grupo que recebeu sorafenibe comparado com 1,3% no grupo placebo. Pacientes com doença arterial coronariana instável ou infarto do miocárdio recente foram excluídos destes estudos. Deve-se considerar a descontinuação temporária ou permanente de sorafenibe em pacientes que desenvolverem isquemia cardíaca e/ou infarto ⁹.

- Prolongamento do intervalo QT – Sorafenibe tem mostrado prolongar o intervalo QT/QTc (veja “Características Farmacológicas – Farmacodinâmica”) que pode levar a um risco aumentado de arritmias ventriculares. O sorafenibe deve ser utilizado com cautela em pacientes que têm ou podem desenvolver prolongamento do QTc, assim como pacientes com síndrome congênita do QT longo, pacientes tratados com altas doses cumulativas de antraciclina, pacientes tomando certos medicamentos antiarrítmicos ou outros medicamentos que levam ao prolongamento do QT e aqueles pacientes com distúrbios eletrolíticos como hipocalcemia, hipocalcemia ou hipomagnesemia. O monitoramento periódico durante o tratamento com eletrocardiogramas e avaliação dos eletrólitos (magnésio, potássio, cálcio) deve ser considerado quando sorafenibe for utilizado nestes pacientes ⁹.

- Perfuração gastrointestinal – Perfuração gastrointestinal é incomum e foi notificada em menos de 1% dos pacientes em uso de sorafenibe. Em alguns casos não estava relacionada a um tumor intra-abdominal evidente. O tratamento com sorafenibe deverá ser descontinuado ⁹.

- Insuficiência hepática - Não há dados disponíveis para pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C). O sorafenibe é eliminado principalmente por via hepática, o que poderá aumentar a exposição nesses pacientes ⁹.

- Hipocalcemia - ao utilizar sorafenibe em pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado, é recomendado acompanhamento cuidadoso dos níveis de cálcio no sangue. Nos estudos clínicos, hipocalcemia foi mais frequente e mais grave em pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado, especialmente naqueles com 16 VE0122-CCDS21 histórico de hipoparatiroidismo, em comparação com os pacientes com carcinoma celular renal ou carcinoma hepatocelular. Hipocalcemia severa deve ser corrigida para prevenir complicações, como prolongamento do intervalo QT ou “torsades de pointes” ⁹.

- Supressão de TSH em carcinoma de tireoide diferenciado (CTD) Nos estudos clínicos de CTD, foram observados aumentos nos níveis de TSH acima de 0,5 mU/L entre os pacientes que utilizavam sorafenibe. Ao se utilizar sorafenibe em pacientes com carcinoma de tireoide diferenciado, é recomendado acompanhamento cuidadoso dos níveis de TSH ⁹.

- Carcinoma de tireoide diferenciado Antes de iniciar o tratamento, os médicos são aconselhados a avaliar cuidadosamente o prognóstico individual do paciente considerando o tamanho máximo da lesão, os sintomas relacionados com a doença e a taxa de progressão. O manejo das possíveis reações adversas ao medicamento pode exigir interrupção temporária ou redução de dose da terapia com sorafenibe. No estudo 4, 37% dos indivíduos tiveram interrupção da dose e 35% tiveram redução da dose já no 1º ciclo do tratamento com sorafenibe. As reduções de doses tiveram apenas sucesso parcial em amenizar as reações adversas. Portanto, avaliações repetidas de risco-benefício são recomendadas levando em conta a atividade antitumoral e tolerabilidade ⁹.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lenvatinibe

O lenvatinibe é um inibidor de receptor tirosina-quinase que tem potente atividade anti-angiogênica e antitumoral, atuando através da inibição dos receptores do VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- α e c-Kit. O **Quadro 2** a seguir apresenta a ficha técnica dessa tecnologia.

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do lenvatinibe.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Mesilado de lenvatinibe
Apresentação	Cápsula de 4 mg e 10 mg – embalagem com 30 cápsulas
Detentores do registro	Registro 125760027 : UNITED MEDICAL LTDA Registro 122140123: ADIUM S.A. Registro 146820111: SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
Fabricantes	Registro 125760027 : UNITED MEDICAL LTDA Registro 122140123: ADIUM S.A. Registro 146820111: SUN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA
Indicação aprovada na Anvisa	<u>É indicado para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) (papilífero, folicular ou célula de Hürthle) localmente avançado ou metastático, progressivo, refratário a radioiodoterapia (RIT).</u>
Indicação proposta	Adultos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo
Posologia e Forma de Administração	<p><u>Tratamento Inicial:</u> A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 24 mg (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg) uma vez ao dia. A dose diária deve ser modificada conforme necessário de acordo com o plano de controle de dose/toxicidade. O lenvatinibe deve ser tomado no mesmo horário do dia, diariamente com ou sem alimentos. As cápsulas devem ser engolidas inteiras com água.</p> <p><u>Monitoramento e ajuste de dose:</u> O controle de algumas reações adversas pode exigir interrupção ou ajuste da dose ou descontinuação de terapia com lenvatinibe. Reações adversas leves a moderadas (graus 1 e 2) geralmente não justificam a interrupção do tratamento, exceto se forem intoleráveis para o paciente mesmo com o controle médico ótimo. Reações adversas graves (grau 3) ou intoleráveis para o paciente requerem interrupção do tratamento com lenvatinibe até a resolução ou melhora da reação (Grau 0 - 1 ou retorno a condição inicial do paciente). Para toxicidades relacionadas com lenvatinibe, após resolução/melhora de uma reação adversa, o tratamento deve ser reiniciado em uma dose reduzida.</p> <p><u>Descontinuação:</u> O tratamento deve ser descontinuado no caso de reações de grau 4 (que ameaçam a vida do paciente), com exceção de anormalidades laboratoriais consideradas sem ameaça à vida do paciente (estas reações devem ser tratadas como reações adversas graves - grau 3). Devido à falta de experiência clínica, não há recomendações sobre o reinício do tratamento em pacientes que tiveram resolução de reações adversas grau 4.</p>
Patente	BR112012003592 (formulação; vigência prevista até 16/08/2030); PI0909625 (formulação; vigência prevista até 12/03/2029).*

Fonte: Bula do medicamento mesilato de lenvatinibe registrada na Anvisa ¹⁰. *Para mais informações, consultar o **Apêndice 12**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi extraído da bula registrada na Anvisa (Registro: 125760027) ¹⁰:

Contraindicações:

Hipersensibilidade a substância ativa ou a qualquer um dos excipientes do produto. Este medicamento não deve ser usado durante a amamentação ¹⁰.

Advertências e precauções:

- Hipertensão: A hipertensão foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe. O tempo mediano de início foi de 16 dias no estudo CDT, 34 dias no estudo CCR e 26 dias no estudo CHC. A pressão arterial deve ser bem controlada antes do tratamento com lenvatinibe. A detecção precoce e o gerenciamento efetivo da hipertensão são importantes para minimizar a necessidade de interrupções e reduções da dose de lenvatinibe. Foram relatadas complicações graves de hipertensão mal controlada, incluindo dissecação aórtica. A pressão sanguínea deve ser monitorada após 1 semana de tratamento com lenvatinibe, a cada 2 semanas durante os primeiros 2 meses e mensalmente depois durante o tratamento. Se o paciente desenvolver uma PA sistólica ≥ 140 mmHg ou uma PA diastólica ≥ 90 mmHg, o gerenciamento ativo é indicado ¹⁰.

- Proteinúria: Proteinúria foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe. Monitorar proteínas na urina regularmente. Se for detectada proteinúria em fita reagente $\geq 2+$, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários. Descontinuar o tratamento com lenvatinibe se ocorrer síndrome nefrótica ¹⁰.

- Insuficiência e Comprometimento Renal/Toxicidade Gastrointestinal: A insuficiência renal (incluindo falência renal) foi relatada em pacientes tratados com lenvatinibe. O principal fator de risco identificado foi a desidratação/hipovolemia devido à toxicidade gastrointestinal. A toxicidade gastrointestinal deve ser ativamente gerenciada para reduzir o risco de desenvolvimento de insuficiência renal ou falência renal. Podem ser necessárias interrupções, ajustes da dose ou descontinuação ¹⁰.

- Terapias antineoplásicas anteriores: O lenvatinibe foi estudado em pacientes que receberam até 1 terapia anterior direcionada para VEGF/VEGFR, no entanto, não há dados sobre o uso de lenvatinibe imediatamente após o uso de sorafenibe ou outras terapias antineoplásicas. Pode haver um risco potencial de toxicidades aditivas a menos que haja um período de eliminação (washout) entre os tratamentos. O período de intervalo mínimo nos estudos clínicos foi de 4 semanas ¹⁰.

- Insuficiência Cardíaca: Insuficiência cardíaca e fração de ejeção ventricular esquerda diminuída foram relatadas em pacientes tratados com lenvatinibe. Os pacientes devem ser monitorados quanto a sintomas ou sinais clínicos de descompensação cardíaca, uma vez que interrupções, ajustes, ou descontinuação de dose podem ser necessários ¹⁰.

- Síndrome da Leucoencefalopatia Posterior Reversível (SLPR): Foram relatados eventos de síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível (SLPR) também conhecida como síndrome da encefalopatia reversível posterior (PRES) (<1%) em pacientes tratados com lenvatinibe. O SLPR é um distúrbio neurológico que pode apresentar dor de cabeça, convulsão, letargia, confusão, função mental alterada, cegueira e outros distúrbios visuais ou neurológicos. A hipertensão leve a grave pode estar presente. A ressonância magnética é necessária para confirmar o diagnóstico de SLPR. Devem ser tomadas medidas adequadas para controlar a pressão arterial. Gerenciamento recomendado de hipertensão arterial). Em pacientes com sinais ou sintomas de SLPR, podem ser necessárias interrupções, ajustes de dose ou descontinuação ¹⁰.

- Hepatotoxicidade: As reações adversas relacionadas ao fígado mais comumente relatadas em pacientes tratados com lenvatinibe incluíram aumentos de alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), e bilirrubina no sangue. Insuficiência hepática e hepatite aguda (<1%) foram relatadas em pacientes com CDT e CCR tratados com lenvatinibe. Os eventos de insuficiência hepática foram em geral relatados em indivíduos com metástases hepáticas progressivas. As reações adversas relacionadas ao fígado incluindo encefalopatia hepática e insuficiência hepática (incluindo reações fatais) foram relatadas em maior frequência em pacientes tratados com lenvatinibe com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

CHC do que com CDT e CCR. Pacientes com pior comprometimento hepático e/ou maior carga de tumor hepático no basal apresentaram maior risco de desenvolver encefalopatia hepática e insuficiência hepática. Encefalopatia hepática também ocorreu mais frequentemente em pacientes com 75 anos ou mais. Aproximadamente metade dos eventos de insuficiência hepática foi relatada em pacientes com progressão da doença. Os testes de função hepática devem ser monitorados antes do início do tratamento, depois, a cada 2 semanas pelos primeiros 2 meses e mensalmente subsequentemente durante o tratamento. Pacientes com CHC devem ser monitorados para piora da função hepática incluindo encefalopatia hepática. Em caso de hepatotoxicidade, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários ¹⁰.

- Diminuição da supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH): O hipotireoidismo foi relatado em pacientes tratados com lenvatinibe. A função da tireoide, T3, T4 e TSH devem ser monitorados antes do início e periodicamente ao longo do tratamento com lenvatinibe. O hipotireoidismo deve ser tratado de acordo com a prática médica padrão para manter o estado eutiroideo ¹⁰.

- Complicações de Cicatrização de Feridas: Não foram realizados estudos formais sobre o efeito do lenvatinibe na cicatrização de feridas. O comprometimento na cicatrização de feridas foi relatado em pacientes que receberam lenvatinibe. A interrupção temporária do lenvatinibe deve ser considerada em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos importantes. Há uma experiência clínica limitada em relação ao momento da reintrodução do lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante. Portanto, a decisão de reintroduzir o lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante deve basear-se no julgamento clínico de cicatrização adequada da ferida ¹⁰.

- Eventos Hemorrágicos: Eventos hemorrágicos graves foram notificados em doentes tratados com lenvatinibe. O evento hemorrágico mais frequentemente relatado foi epistaxe leve. No entanto, sangramentos graves relacionados a tumores foram relatados, incluindo eventos hemorrágicos fatais em pacientes tratados com lenvatinibe. O grau de invasão do tumor / infiltração dos principais vasos sanguíneos (por exemplo, artéria carótida) deve ser considerado devido ao risco potencial de hemorragia grave associada à contração/ necrose tumoral após a terapêutica com lenvatinibe. No caso de hemorragias, podem ser necessárias interrupções da dose, ajustes ou descontinuação ¹⁰.

- Eventos Tromboembólicos Arteriais (ETAs): Eventos tromboembólicos arteriais foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Lenvatinibe não foi estudado em pacientes que tiveram um evento tromboembólico arterial nos últimos 6 meses ¹⁰.

- Síndrome da Eritrodístesia Palmar-Plantar (EPP): Eventos de EPP foram relatados em 32% dos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com 1% dos pacientes no grupo placebo. A incidência de EPP de Grau 3 ou maior foi 3% nos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com nenhum no grupo placebo. Se EPP ocorrer, interrupção, ajuste ou descontinuação das doses pode ser necessário ¹⁰.

- Formação de Fístula e Perfuração Gastrointestinal: Eventos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal e suas sequelas foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Fístulas (por exemplo, fístula gastrointestinal, broncopleural, traqueoesofágica, esofágica, cutânea, faríngea, do trato genital feminino) foram notificadas em ensaios clínicos de lenvatinibe e na experiência pós-comercialização. Além disso, o pneumotórax tem sido relatado com e sem evidência clara de uma fístula broncopleural. Alguns relatos de perfuração gastrointestinal, fístula e pneumotórax ocorreram em associação com regressão tumoral ou necrose. Na maioria dos casos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, fatores de risco como cirurgia prévia ou radioterapia estavam presentes. No caso de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários. Foram notificadas perfurações gastrointestinais ou fístulas em doentes tratados com lenvatinibe. Na maioria dos casos, perfuração gastrointestinal e fístulas ocorreram em pacientes com fatores de risco, como cirurgia prévia ou radioterapia. No caso de uma perfuração gastrointestinal ou fístula, podem ser necessárias interrupções, ajustes ou descontinuação da dose ¹⁰.

- Hipocalcemia: Foi notificada hipocalcemia em doentes tratados com lenvatinibe. Monitorar os níveis de cálcio no sangue periodicamente e substituir o cálcio conforme necessário durante o tratamento com lenvatinibe. Interromper e ajustar a dose de lenvatinibe conforme necessário, dependendo da gravidade, presença de alterações no ECG e persistência da hipocalcemia ¹⁰.

- Prolongamento do Intervalo QT: O efeito de uma dose única de 32 mg de lenvatinibe no intervalo QT / QTc foi avaliado num estudo QT minucioso em indivíduos saudáveis. Neste estudo, o lenvatinibe não prolongou o intervalo QT / QTc. O prolongamento do intervalo QT / QTc foi notificado a uma taxa mais elevada em doentes tratados com

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

lenvatinibe. Monitorar eletrocardiogramas em pacientes com síndrome do QT longo congênita, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos Classe Ia e III. Monitorar e corrigir anormalidades eletrolíticas em todos os pacientes ¹⁰.

- Osteonecrose da mandíbula (ONJ): Foram observados eventos de osteonecrose da mandíbula (ONJ) com lenvatinibe. Procedimentos odontológicos invasivos são um fator de risco identificado para o desenvolvimento de ONJ. Um exame odontológico oral e uma odontologia preventiva apropriada devem ser considerados antes do início do lenvatinibe. Os pacientes devem ser informados sobre exames dentários periódicos e práticas de higiene oral durante a terapia com lenvatinibe. Evite procedimentos odontológicos invasivos durante o tratamento com lenvatinibe, se possível. Tenha cuidado em pacientes que recebem agentes associados com ONJ, como bifosfonatos e denosumabe ¹⁰.

- Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento: Baseado no seu mecanismo de ação e em dados de estudos de toxicidade reprodutiva em animais, lenvatinibe pode provocar óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento quando administrado a gestantes. O profissional de saúde deverá orientar os pacientes do sexo feminino e masculino sobre o risco potencial ao feto e a necessidade de uso de métodos contraceptivos altamente efetivos ¹⁰.

- Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas: Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas. Lenvatinibe pode ter uma influência mínima sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas devido a reações adversas como fadiga e tontura. Pacientes que experimentarem estes sintomas devem ser advertidos a não dirigir ou operar máquinas ¹⁰.

5.2 Preços e custo das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) ¹¹ no dia 17 de novembro de 2023. Foram considerados os menores preços de compras públicas para cada terapia (entre maio de 2022 e novembro de 2023). Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) ¹² em 27 de novembro de 2023. O custo anual de cada terapia foi calculado, considerando a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas **Quadro 3**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 3. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Intervenção/Posologia (Conforme bula)	Apresentação	Menor preço em compras públicas		Apresentação	CMED - PMVG 18% ^c		
		Custo unitário ^a	Custo anual ^b		Custo por apresentação	Custo unitário	Custo anual ^b
Sorafenibe (Posologia: 800 mg/dia (2 cps de 200 mg, 2x ao dia))	Sorafenibe tosilato, Concentração:200 mg Unidade de fornecimento: Comprimido	R\$ 91,90	R\$ 134.174,00	Tosilato de sorafenibe Apresentação: 200 mg com rev CT BL AL / AL X 60	7.448,07	124,13	R\$ 181.236,37
Lenvatinibe: 24 mg/dia (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg)	Lenvatinibe, Concentração:10 mg Unidade de fornecimento: Cápsulas	R\$ 214,63	R\$ 188.478,70	Mesilato de Lenvatinibe, Apresentação: 10 mg cap dura CT BL AL AL X 30	R\$ 8.904,27	R\$ 296,81	R\$ 260.645,77
	Lenvatinibe, Concentração:4 mg Unidade de fornecimento: Cápsulas	R\$ 87,12		Mesilato de Lenvatinibe, Apresentação: 4 mg cap dura CT BL AL AL X 30	R\$ 3.613,38	R\$ 120,48	

Legenda: Cps: comprimidos; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; PMVG: Preço Máximo de Venda ao Governo.

Notas: ^a Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 24 de outubro de 2022 a 24 de abril de 2024); ^b Para o custo anual foi considerado a posologia recomendada em bula, multiplicado por 365 dias. ^c Extraído da CMED publicada em 16 de abril de 2024.

Fonte: elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6 Evidências clínicas

Para avaliar o uso do sorafenibe e do lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, o parecer técnico-científico (PTC) visou responder a seguinte pergunta de pesquisa:

O sorafenibe e o lenvatinibe são mais eficazes e seguros para o tratamento de pacientes com diagnóstico de CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, quando comparado à quimioterapia padrão ou nenhuma intervenção?

Para aumentar a transparência e consistência do PTC, apresentamos a pergunta segundo o acrônimo PICOS no quadro a seguir.

Quadro 4. Pergunta PICOS (paciente, intervenção, comparação, *outcomes* [desfecho] e *study types* [tipos de estudos]).

População	Adultos com diagnóstico de câncer diferenciado de tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.
Intervenção	Sorafenibe ou lenvatinibe
Comparação	<ul style="list-style-type: none">• Quimioterapia convencional disponível no Sistema Único de Saúde para o tratamento de câncer diferenciado de tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo (i.e – doxorrubicina)• Nenhuma intervenção (Placebo)• Sorafenibe (quando a intervenção for lenvatinibe) / lenvatinibe (quando a intervenção for sorafenibe) (VER NOTA)
Desfechos (<i>Outcomes</i>)	<p>Primários (críticos):</p> <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global• Sobrevida livre de progressão• Qualidade de vida <p>Secundários (importantes):</p> <ul style="list-style-type: none">• Eventos adversos graves• Eventos adversos gerais• Taxa de resposta objetiva
Tipo de estudo (<i>Study type</i>)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados.

Nota: sorafenibe e lenvatinibe foram incluídos como comparadores um do outro, visando a comparação entre as duas tecnologias em avaliação para incorporação, uma vez que não são recomendados no PCDT vigente, mas estão sendo avaliadas para uma mesma indicação. **Fonte:** elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

A metodologia para a elaboração do PTC está apresentada em detalhes no **Apêndice 1**. Para registrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma seguindo o modelo PRISMA 2020 foi elaborado ¹³ (**Apêndice 2**). A lista completa dos estudos excluídos na etapa de leitura na íntegra é apresentada no **Apêndice 3**. A princípio foram incluídos 3 ensaios clínicos randomizados (ECRs) e nove revisões sistemáticas neste PTC. Nos **Apêndice 4 e 5** apresentam-se o risco de viés dos ECR e a avaliação da qualidade das RS incluídas, respectivamente.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

6.1.1. Ensaios clínicos randomizados

Foram identificados 1.329 registros, dos quais foram incluídos no PTC 12 ^{14–25} referentes a 3 ECR, dois relacionados ao lenvatinibe (SELECT ^{14–22} e de Zheng 2021 ²⁵) e um ao sorafenibe (DECISION ^{23,24}), todos publicados entre 2014 e 2021.

Todos os estudos foram multicêntricos, de fase 3, duplo-cegos, controlados por placebo e financiados pela indústria farmacêutica. Destaca-se que no estudo de Zheng 2021 ²⁵ foram incluídos apenas participantes chineses. Vale destacar ainda que os participantes do grupo placebo puderam receber o ativo após a progressão da doença, durante a fase aberta (*open label*) de todos os estudos. A mediana de idade dos participantes foi de aproximadamente 60 anos em todos os estudos, com proporções semelhantes entre homens e mulheres. Os detalhes sobre as características gerais dos estudos e dos participantes são apresentados nos quadros a seguir.

Quadro 5. Caracterização dos ensaios clínicos randomizados selecionados pela busca estruturada.

Identificação do estudo	Centos/regiões	Período de condução do estudo	Tempo de acompanhamento	Alternativas comparadas
DECISION ^{23,24} Brose, 2014 (pivotal) NCT00984282	77 centros em 18 países	Outubro de 2009 a agosto de 2012	Mediana de 16,2 meses (intervalo 0,03–33,2)	Sorafenibe 400 mg VO 2x/d vs placebo
SELECT ^{14–22} Schlumberger, 2015 (pivotal) NCT01321554	Multicêntrico (países das Américas, Europa, Ásia e Austrália)	Agosto de 2011 a setembro de 2016	- Pivotal: Mediana 17,1 meses (intervalo 16-17,6) - Análises post-hoc: em torno de 30 meses	Lenvatinibe 24 mg VO em ciclos de 28 dias vs placebo
Study 308 Zheng, 2021 ²⁵ NCT02966093	Multicêntrico (apenas na China)	Janeiro de 2017 a julho de 2019	Em torno de 18 meses	Lenvatinibe 24 mg VO em ciclos de 28 dias vs placebo

Legenda: NA: não se aplica; NR: não reportado; VO: via oral.

Nota: O tratamento nos estudos DECISION e SELECT continuou até a progressão, toxicidade inaceitável, não conformidade, ou retirada de consentimento; o estudo de Zheng, 2021 ²⁵ não reportou qual foi a duração do tratamento.

Fonte: Elaboração própria (com base nos dados descritos nos estudos).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 6. Caracterização dos participantes incluídos nos ensaios clínicos randomizados

Estudo	Alternativa	Participantes (N)	Histologia	Metástases à distância	Homens, n (%)	Idade mediana (amplitude)	Performance ECOG 0 n (%)	Tratamento prévio		
								Qualquer quimioterápico n (%)	Qualquer ITQ n (%)	Qualquer radioterapia n (%)
DECISION ^{23,24}	Sorafenibe	207	Papilar 118 (57) Folicular 50 (24,2)	200 (96,6)	104 (50,2)	63 (24-82)	130 (62,8%)	7 (3,4)	NR	83 (40,1)
	Placebo	210	Papilar 119 (56,7) Folicular 56 (26,7)	202 (96,2)	95 (45,2)	63 (30-87)	129 (61,4%)	6 (2,9)	NR	91 (43,3)
SELECT ¹⁴⁻²²	Lenvatinibe	261	Papilar 132 (50,6) Folicular 53 (20,3)	Ósseas 104 (39,8) Pulmonares 226 (86,6)	125 (47,9)	64 (NR)	248 (95,0) *	NR	66 (25,3)	NR
	Placebo	131	Papilar 68 (51,9) Folicular 22 (16,8)	Ósseas 48 (36,6) Pulmonares 124 (94,7)	75 (57,3)	61 (NR)	129 (98,5) *	NR	27 (20,6)	NR
Zheng, 2021 ²⁵	Lenvatinibe	103	Papilar 83 (80,6) Folicular 20 (19,4)	Pulmonar 91 (88,3) Linfonodos 72 (69,9)	57 (55,3)	61 (28-80)	57 (55,3)	NR	0 - 77 (74,8) 1 - 26 (25,2)	NR
	Placebo	48	Papilar 40 (83,3) Folicular 8 (16,7)	Pulmonar 38 (79,2) Linfonodos 35 (72,9)	21 (43,8)	60 (22-80)	29 (60,4)	NR	0 - 36 (75,0) 1 - 12 (25,0)	NR

Legenda: ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group* - variação de 0 a 5 (pontuações mais altas indicam incapacidade crescente); ITQ: inibidor de tirosina quinase; NR: não reportado.

Nota: * Os autores do estudo SELECT reportaram essa informação como proporção de participantes com performance ECOG entre 0 e 1.

Fonte: Elaboração própria (com base nos dados descritos nos estudos).

6.1.2. Revisões sistemáticas

Foram incluídas nove revisões sistemáticas, das quais quatro continham meta-análises diretas²⁶⁻²⁹, outras quatro meta-análises indiretas³⁰⁻³³ e uma com análise narrativa³⁴. Contudo, nessas revisões foram incluídos também estudos com outros desenhos metodológicos, além de ECR. Além disso, não houve separação na apresentação dos resultados provenientes de estudos com delineamentos diferentes nas análises, o que pode ter comprometido a qualidade dos resultados aqui apresentados, conforme descrito em seção posterior. A quantidade de estudos primários incluídos variou entre 2 e 34. Ressalta-se ainda que as revisões não incluíram apenas estudos com as intervenções de interesse.

Entre as revisões incluídas considerou-se a meta-análise de Ji *et al.*, 2022 para a descrição dos resultados nesse PTC, tendo em vista que nesse estudo se avaliam os ECR de interesse para a demanda em questão. Além disso, identificou-se que esse estudo

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

apresenta qualidade metodológica satisfatória (como explorado em seções posteriores) e representa a revisão sistemática mais atualizada sobre o tema.

Quadro 7. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas, em ordem crescente de publicação

Estudo	Tipo da meta-análise	N de estudos incluídos	N de estudos incluídos relacionados ao sorafenibe em monoterapia	N de ECR de fase 3 incluídos relacionados ao sorafenibe em monoterapia	N de estudos incluídos relacionados ao lenvatinibe	N de ECR incluídos relacionados ao lenvatinibe
Klein, 2015 ²⁷	Direta	22	8	1 (DECISION)	0	0
Kawalec, 2016 ³²	Indireta	2	1	1 (DECISION)	1	1 (SELECT)
Fleeman, 2019 ³⁴	Apenas RS	24	21	1 (DECISION)	14	1 (SELECT)
Yu, 2019 ³⁰	Indireta	7	2	1 (DECISION)	5	1 (SELECT)
Feng, 2020 ²⁶	Direta	15	15	1 (DECISION)	0	0
Oba, 2020 ²⁸	Direta	34	14	1 (DECISION)	13	1 (SELECT)
Tsoli, 2020 ³¹	Indireta	7	1	1 (DECISION)	1	1 (SELECT)
Yan, 2021 ²⁹	Direta	5	0	0	1	1 (SELECT)
Ji, 2022 ³³	Indireta	12	1	1 (DECISION)	3	3 (SELECT; Zheng <i>et al.</i> , 2021 e Brose <i>et al.</i> , 2020)

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado; RS: revisão sistemática.

Fonte: Elaboração própria.

6.2 Efeitos desejáveis

6.2.1. Sobrevida global

A sobrevida global foi desfecho secundário em todos os estudos pivotais incluídos. Nesses estudos não se identificaram diferenças entre os tratamentos ativos e placebo, devido, possivelmente, ao curto tempo de acompanhamento (16 a 18 meses). Porém, para lenvatinibe, nas análises *post hoc* de subgrupo conduzidas no estudo SELECT, para participantes que apresentaram metástase de pulmão $\geq 1,0$ cm (HR 0,63 (IC 95% 0,47-0,85), $p=0,0025$) ¹⁹ e para pacientes com mais de 65 anos de idade (HR 0,53 (IC 95% 0,31-0,91) ¹⁴ a SG foi maior no grupo lenvatinibe em relação ao placebo.

Na revisão sistemática com meta-análise em rede conduzida por Ji (2022) ³³ observou-se que não há diferenças estatísticas entre os tratamentos com lenvatinibe e sorafenibe. Demais detalhes sobre os resultados referentes a este desfecho estão descritos na **Tabela 1**.

Tabela 1. Resultados dos estudos incluídos para o desfecho sobrevida global

Estudo	Publicação	Ativo para ECR e comparadores para a revisão sistemática	Tempo de acompanhamento em meses mediana (amplitude)	HR (IC ou Icr 95%); p
Ensaio clínico randomizado				
DECISION	Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 (0,03–33,2)	0,80 (0,54–1,19); p=0,14
SELECT	Schlumberger, 2015 (P)	Lenvatinibe	17,1 (16-17,6)	0,62 (0,40–1,00); p=0,05 (ajustado para viés por <i>crossover</i>)
	Brose, 2017		17,1 (16-17,6)	≤ 65 anos: 0,978 (0,577-1,656); p=0,904 > 65 anos: 0,53 (0,31-0,91); p=0,020
	Tahara, 2021 ^a		NR	1) 0,87 (0,66 -1,15); p=0,317 2) 0,76 (0,57- 1,01); p=0,0549 3) 0,63 (0,47-0,85); p=0,0025
Zheng, 2021		Lenvatinibe	Levatinibe: 14,8 (12,4-16,7) Placebo: 15,6 (11,6-19,1)	0,84 (0,39-1,93); p NR
Revisões sistemáticas				
Ji, 2022		Sorafenibe, lenvatinibe e placebo	NA	Lenvatinibe vs sorafenibe: 0,84 (0,48-1,47) Lenvatinibe vs placebo: 0,67 (0,45-1,00) Sorafenibe vs placebo: 0,80 (0,54-1,19)

Legenda: HR - *hazard ratio*, IC - intervalo de confiança, NA – não se aplica, NR – não reportado, P – estudo pivotal. Os resultados com significância estatística estão marcados em **negrito**.

Nota: a –Tahara, 2021 – subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentou metástase de pulmão ≥1.0 cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

Fonte: Elaboração própria (de acordo com os resultados reportados nos estudos).

6.2.2. Sobrevida livre de progressão

A sobrevida livre de progressão foi desfecho primário nos estudos pivotais incluídos. Dos resultados dos ECR de fase 3, identificou-se que os tratamentos ativos, tanto sorafenibe quanto lenvatinibe, foram mais eficazes que placebo, com significância estatística, em relação ao aumento da sobrevida livre de progressão (SLP). Na meta-análise conduzida por Ji *et al.*, (2022)³³, tratamentos com lenvatinibe foram mais eficazes que sorafenibe e placebo. Os detalhes são apresentados na **Tabela 2** e no **Apêndice 6**.

Tabela 2. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão

Estudo	Publicação	Ativo para ECR e comparadores para a revisão sistemática	Tempo de acompanhamento em meses mediana (amplitude)	HR (IC ou Icr 95%); p
Ensaio clínico randomizado				
DECISION (desfecho primário)	Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 (0,03–33,2)	0,59 (0,45–0,76); p<0,0001
SELECT	Schlumberger, 2015 (P)	Lenvatinibe	17,1 (16-17,6)	0,21 (0,14-0,31) ^a ; p<0,001
	Brose, 2017		17,1 (16-17,6)	≤ 65 anos: 0,19 (0,13-0,27); p<0,001 > 65 anos: 0,27 (0,17 - 0,43); p<0,001
	Kiyota, 2017 ^b		17,1 (16-17,6)	1) 0,21 (0,15-0,29); p<0,0001 2) 0,24 (0,16-0,36); p<0,0001 3) 0,22 (0,10-0,48); p<0,0001
	Gianoukakis, 2018 ^c		~ 30 meses	1) 0,24 (0,17–0,35)
	Tahara, 2019 ^d		17,1 (16-17,6)	1) 0,31 (0,22-0,43) 2) 0,14 (0,09- 0,20)
	Tahara, 2021 ^e		NR	1) NR 2) 0,2 (0,15-0,27) 3) 0,20 (0,15-0,28)
Zheng, 2021		Lenvatinibe	Em torno de 18 meses	0,16 (0,10-0,26); p<0,0001
Revisões sistemáticas				
	Ji, 2022	Sorafenibe, lenvatinibe e placebo	NA	Lenvatinibe vs sorafenibe: 0,33 (0,23-0,48) Lenvatinibe vs placebo: 0,19 (0,15-0,25) Sorafenibe vs placebo: 0,59 (0,45-0,77) Lenvatinibe baixa dose vs sorafenibe: 0,47 (0,23-1,00) Lenvatinibe vs lenvatinibe baixa dose 0,69 (0,37 – 1,32) Lenvatinibe baixa dose vs placebo: 0,28 (0,14-0,56)

Legenda: HR - *hazard ratio*, IC - intervalo de confiança, NA – não se aplica, NR – não reportado; P – estudo pivotal. Os resultados com significância estatística estão marcados em **negrito**.

Notas: ^a IC do HR expresso em 99%; ^b Kiyota 2017 - subgrupos: 1) *no RAI uptake*: pacientes com uma ou mais lesões mensuráveis que não demonstraram captação de radiiodoterapia (RAI) em nenhuma varredura; 2) *disease progression despite RAI avidity*: pacientes com lesões mensuráveis que progrediram dentro de 12 meses após a terapia com radiiodoterapia; 3) *extensive RAI exposure*: pacientes que receberam uma atividade cumulativa de RAI > 600mci (22 GBQ), com o último tratamento administrado em menos de seis meses antes da entrada do estudo; ^c Gianoukakis, 2018 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou resposta completa ou parcial (157/261, 60,2%); 3) população que não apresentou resposta completa ou parcial (o HR referente foi expresso com IC de 99%); ^d Tahara, 2019 - subgrupos: 1) população que realizou interrupção longa do tratamento (>10% da duração total do tratamento), n= 127/261; 2) população que realizou interrupção curta do tratamento (<10% da duração total do tratamento), n= 134/261; ^e Tahara, 2021 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentava qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentava metástase de pulmão ≥1.0 cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

Fonte: Elaboração própria (de acordo com os resultados reportados nos estudos).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

6.2.3. Taxa de resposta objetiva

Nos estudos pivotais incluídos neste PTC observou-se maior taxa de resposta objetiva (TRO) entre os participantes que receberam os tratamentos ativo (sorafenibe ou lenvatinibe) em relação ao placebo. Detalhes destes resultados estão apresentados na Tabela 3 e no Apêndice 6.

Tabela 3. Resultados para o desfecho taxa de resposta objetiva

Estudo	Publicação	Ativo	Tempo de acompanhamento em meses mediana (amplitude)	Resultados
DECISION	Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 (0,03–33,2)	24/196 (12,2%) vs 1/201 (0,5%), p<0,0001
	Schlumberger, 2015 (P)		17,1 (16-17,6)	164/261 (64,8%) vs 2/131 (1,5%), OR 28,87 (IC 95% 12,46–66,86), p<0,0001
SELECT	Brose, 2017	Lenvatinibe	17,1 (16-17,6)	≤65 anos: OR: 45,7 (IC 95% 14,8-141,0), p<0,0001 >65 anos: 16,8 (IC 95% 4,7 - 60,0), p=0,0038
	Kiyota, 2017 ^a		17,1 (16-17,6)	1) 125/174 (71,8) vs 2/101 (2,0) 2) 93/155 (60,0) vs 1/80 (1,3) 3) 28/50 (56,0) vs 0
	Gianoukakis, 2018 ^b		NR	1) 157/261 (60) vs 3/131 (2,3)
Zheng, 2021		Lenvatinibe	Em torno de 18 meses	69,9% (IC 95% 61,0 -78,8) vs 0 p< 0,0001

Legenda: IC - intervalo de confiança, OR: *odds ratio*, NR – não reportado; P – estudo pivotal. Os resultados com significância estatística estão marcados em **negrito**.

Nota: ^a Kiyota 2017 - subgrupos: 1) *no RAI uptake*: pacientes com uma ou mais lesões mensuráveis que não demonstraram captação de radioiodoterapia (RAI) em nenhuma varredura; 2) *disease progression despite RAI avidity*: pacientes com lesões mensuráveis que progrediram dentro de 12 meses após a terapia com radioiodoterapia; 3) *extensive RAI exposure*: pacientes que receberam uma atividade cumulativa de RAI > 600mci (22 GBQ), com o último tratamento administrado em menos de seis meses antes da entrada do estudo; ^b Gianoukakis, 2018 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou resposta completa ou parcial (157/261, 60,2%); 3) população que não apresentou resposta completa ou parcial (O HR referente foi expresso com IC de 99%).

Fonte: Elaboração própria, de acordo com os resultados reportados nos estudos.

6.3 Efeitos indesejáveis

Em geral, os eventos adversos gerais e graves foram comumente mais relatados no grupo intervenção do que no grupo placebo. Porém, os estudos não apresentaram parâmetros estatísticos na comparação destes desfechos. Os principais eventos adversos relatados foram na maioria de grau 1 e 2, sendo hipertensão para lenvatinibe (SELECT) e síndrome mão-pé para sorafenibe (DECISION).

Na meta-análise conduzida por Ji *et al.*, (2022)³³, os tratamentos com lenvatinibe foram associado a maiores taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior: hipertensão (47,5%), proteinúria (13,7%), diarreia (7,7%) e fadiga (6.6%). Por outro lado, os

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

tratamentos com sorafenibe foram associados a alta taxa de síndrome mão-pé (20,3%) comparado a lenvatinibe (5,2%).

Detalhes dos estudos incluídos são apresentados na tabela a seguir e no **Apêndice 6**.

Tabela 4. Eventos adversos gerais e graves de sorafenibe e lenvatinibe.

Estudo	Ativo	Tempo de acompanhamento, em meses - mediana (amplitude)	Eventos adversos gerais		Eventos adversos graves	
			n/N no grupo ATIVO (%)	n/N no grupo PLACEBO (%)	n/N no grupo ATIVO (%)	n/N no grupo PLACEBO (%)
Ensaio clínico randomizado						
DECISION Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 meses (0,03–33,2)	204/207 (98,6)	183/209 (87,6)	77/207 (37,2)	55/209 (26,3)
SELECT Schlumberger, 2015 (P)	Lenvatinibe	17,1 (16-17,6)	254/261 (97,3)	78/131 (59,5)	79/261 (30,3)	8/131 (6,1)
Zheng, 2021	Lenvatinibe	Em torno de 18 meses	103/103 (100)	47/48 (97,9)	40/104 (38,8)	16/48 (33,3)
Revisões sistemáticas						
Ji, 2022	Sorafenibe, lenvatinibe e placebo	NA	-	-	Lenvatinibe vs sorafenibe: OR 7,09 (3,66-14,22) Lenvatinibe vs placebo: OR 29,67 (17,81-51,91) Sorafenibe vs placebo: OR 4,19 (2,79-6,37) Lenvatinibe baixa dose vs sorafenibe: OR 5,96 (2,34-15,37) Lenvatinibe vs Lenvatinibe baixa dose: OR 1,19 (0,62-2,27) Lenvatinibe baixa dose vs placebo: OR 24,97 (10,90-58,91)	

Legenda: NA – não se aplica, NR – não reportado.

Fonte: Elaboração própria, de acordo com os resultados reportados nos estudos.

7 Avaliação da certeza da evidência

Os resultados de SG e SLP das meta-análises em rede da publicação de Ji *et al.*, 2022³³ foram consistentes com aqueles gerados pelo CINeMA. A qualidade de evidência para todas as comparações variou entre ALTA e BAIXA para ambos os desfechos.

Para SG, identificaram-se fragilidades para o risco de viés para dois estudos primários para a comparação de lenvatinibe e placebo (Schumberguer relacionado a algumas preocupações e Zheng alto risco de viés no RoB 2.0), uma vez que foi observado desequilíbrio das características de base dos estudos, sugerindo falhas na randomização.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Por outro lado, as comparações entre sorafenibe e placebo e lenvatinibe e sorafenibe foram penalizadas por imprecisão visto que o resultado contempla o efeito nulo. Para a comparação de lenvatinibe e placebo o domínio de imprecisão foi classificado com algumas preocupações visto que embora o intervalo de confiança contemple a nulidade, para alguns subgrupos o resultado apresentou intervalo de confiança estatisticamente significativo (>65 anos e metástase de pulmão $\geq 1,0$ cm).

Para SLP, as certezas da evidência foram classificadas como BAIXA e MUITO BAIXA para a comparação de lenvatinibe e placebo e lenvatinibe e lenvatinibe baixa dose, respectivamente, tendo em vista o viés dos estudos primários para as duas comparações, além disso, para a comparação de lenvatinibe e lenvatinibe baixa dose o domínio de imprecisão foi penalizado, visto que o resultado contempla o efeito nulo. Detalhes acerca destas avaliações estão descritos nos quadros a seguir.

Quadro 8 . Avaliação da certeza da evidência de sobrevida global, segundo ferramenta CINEMA, para as comparações envolvendo lenvatinibe e sorafenibe.

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de reporte	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de certeza
LENVA vs PLA	2	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Algumas preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
PLA vs SORA	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
LENVA vs SORA	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa

LEGENDA: LENVA: lenvatinibe 24mg; LENVA LD: lenvatinibe em baixa dose (18mg); SORA: sorafenibe; PLA: placebo.
Fonte: Elaboração própria.

Quadro 9. Avaliação da certeza da evidência de sobrevida livre de progressão, segundo ferramenta CINEMA, para as comparações envolvendo lenvatinibe e sorafenibe.

Comparação	Número de estudos	Viés dentro do estudo	Viés de reporte	Evidência indireta	Imprecisão	Heterogeneidade	Incoerência	Classificação de certeza
LENVA vs LENVA LD	1	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Grandes preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Muito baixa
LENVA vs PLA	2	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alta
PLA vs SORA	1	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alta
LENVA vs SORA	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alta
LENVA LD vs PLA	0	Grandes preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Baixa
LENVA LD vs SORA	0	Sem preocupações	Baixo risco	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Sem preocupações	Alta

LEGENDA: LENVA: lenvatinibe 24mg; LENVA LD: lenvatinibe em baixa dose (18mg); SORA: sorafenibe; PLA: placebo.
Fonte: Elaboração própria.

8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Na comparação com o placebo, ambas as intervenções foram associadas a aumento da SLP (SELECT [lenvatinibe]: HR 0,59 [IC 95% 0,45–0,76]; Zheng 2021 [lenvatinibe]: HR 0,16 [IC 95% 0,10–0,26]; DECISION [sorafenibe]: HR 0,21 [IC 99% 0,14–0,31]), mas não de SG. Entretanto, quando consideradas as análises de subgrupo *post hoc*

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

apresentadas no estudo SELECT identificou-se maior eficácia do tratamento com lenvatinibe em relação ao placebo para participantes com mais de 65 anos de idade (HR 0,53 [IC 95% 0,31-0,91]) e para aqueles com metástase de pulmão >1cm (HR 0,63 [IC 95% 0,47-0,85]). Adicionalmente, foram observadas maiores taxas de eventos adversos nos grupos que utilizaram os tratamentos ativos em relação ao placebo, especialmente hipertensão, síndrome mão-pé, perda de peso e fadiga, sendo a maioria classificada como grau 1 ou 2. Em termos de qualidade de vida, não foi possível inferir conclusões acerca dos ativos alvos deste PTC, uma vez que nos estudos selecionados não havia avaliação desse desfecho.

Em resumo, há aumento da SLP sem prejuízo importante da segurança. Entretanto, evidência incerta foi identificada para todas as comparações para o desfecho de SG e para e para as SLP das comparações de lenvatinibe com lenvatinibe de baixa dose e lenvatinibe de baixa dose com placebo.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9 Avaliação econômica

Foram conduzidas duas avaliações econômicas (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental (RCEI) decorrente do uso de sorafenibe e lenvatinibe em comparação com melhor cuidado de suporte para tratamento de adultos com diagnóstico de CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Para a análise foram elaborados modelos econômicos (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) ³⁵. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* ³⁶ e os principais aspectos das análises estão sumarizados no quadro a seguir.

Quadro 10. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo
Perspectiva das análises	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	1) Sorafenibe 2) Lenvatinibe
Comparador	Placebo, melhor cuidado de suporte
Horizonte temporal	Lifetime (10 anos - 120 ciclos com duração de um mês)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida ganhos (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Análise de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

Para o modelo aqui apresentado não foi disponibilizado um protocolo a priori.

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foi composta por adultos com diagnóstico de CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo. É importante destacar que essa condição clínica acomete principalmente indivíduos com idade de 50 anos e majoritariamente mulheres^{37,38}.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparador

Apesar de se recomendar o tratamento com doxorubicina para o tratamento de CDT no PCDT da doença, relatos dos especialistas nas reuniões de escopo e para a definição de tecnologias corroboram os achados da literatura sobre a prática usual corresponder à utilização habitual de tratamento de suporte dada a toxicidade e baixa eficácia da quimioterapia. Neste contexto, o comparador utilizado para esta avaliação econômica foi o melhor cuidado de suporte.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Para esta análise econômica, foi considerado um horizonte temporal *lifetime* (acompanhamento dos pacientes por até 10 anos). Este horizonte de tempo foi estabelecido de acordo com a gravidade e resposta terapêutica esperadas em cada análise, e de acordo com os dados de sobrevida dos estudos.

Além disso, foram utilizados no modelo ciclos mensais, e foi aplicada correção de meio de ciclo a todos os custos e resultados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Desfechos em saúde

Os desfechos em saúde para as análises econômicas foram anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (AV).

Mensuração e valoração de custos

Incluíram-se apenas custos médicos diretos. Considerou-se para a composição do custo os componentes hospitalares e ambulatoriais, relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações do PCDT de CDT³⁹.

Os custos de monitoramento, progressão e eventos adversos foram extraídos da tabela do SUS/SIGTAP, e os custos das terapias foram recuperadas do Banco de Preços em Saúde em novembro de 2023, sendo considerado o menor preço de aquisição praticado no período (18 meses). Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula e foram imputados até a progressão da doença. Os custos estão dispostos de forma detalhada no **Apêndice 7**.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em novembro de 2023. Conversões de moeda não foram realizadas.

Taxa de desconto

Conforme recomendação das Diretrizes Metodológicas de AE do MS³⁵, foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5%, tanto para os custos quanto para os desfechos.

Racional e descrição do modelo

Para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU) foi conduzida uma análise de sobrevida particionada (PartSA). A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo.

O modelo para esta análise incluiu três estados de saúde (livre de progressão, progressão e óbito), conforme apresentado na **Figura 1**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

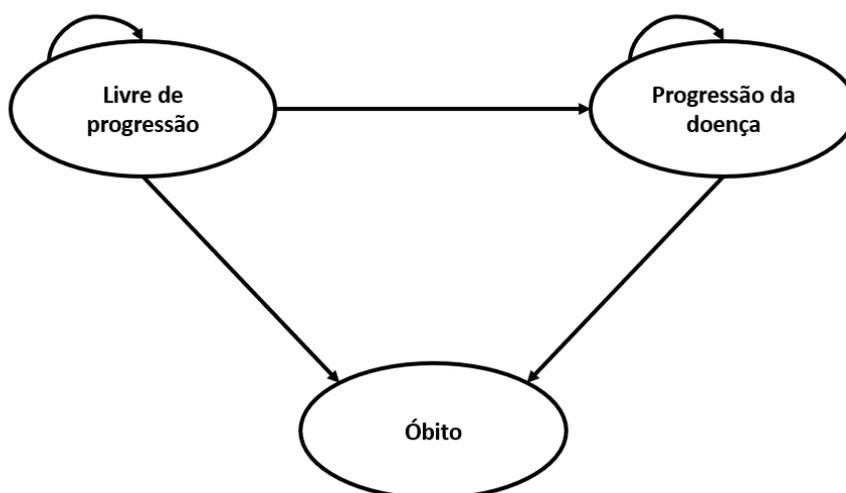


Figura 1. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.
 Fonte: elaboração própria.

Para estimar a SG e a SLP foram extraídos os dados das curvas de Kaplan-Meier dos estudos primários incluídos na revisão sistemática (DECISION e SELECT), por meio da digitalização no *software WebPlotDigitizer* (versão 4.6).

A partir dos dados de SG e SLP, cinco modelos paramétricos (distribuição exponencial, weibull, lognormal, loglogística, gompertz e gama generalizada) foram avaliados para cada tecnologia para verificar qual melhor se ajustaria para extrapolar os dados extraídos das curvas de Kaplan-Meier. Esta etapa foi conduzida no *software RStudio* e R 3.3.0 (**Apêndice 8**). A adequação de cada modelo ajustado foi avaliada usando inspeções visuais e estatísticas do Critério de Informação de Akaike (AIC) e Critério de Informação Bayesiano (BIC), sendo escolhida como mais apropriada a com menor valor da soma dos valores de AIC e BIC combinados com as curvas que visualmente tiveram a melhor adequação.

A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' foi calculada por 1-SG, enquanto a proporção de pacientes do estado 'progressão' foi calculada subtraindo a SLP da SG. Por fim, o estado 'livre de progressão' recebeu os dados da SLP, que já estava no formato próprio para uso.

Vale mencionar que se avaliou a possibilidade de utilização das estimativas de HR obtidas das meta-análises conduzidas por Ji *et al.*, 2022³³. Entretanto, tendo em vista a elevada heterogeneidade dos estudos, considerou-se mais apropriado considerar a extração direta das curvas de Kaplan-Meier dos estudos pivotais, como descrito anteriormente.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

Pressupostos do modelo

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Nos estudos incluídos no relatório, e conforme recomendação em bula, o tratamento com sorafenibe e lenvatinibe deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Sendo assim, para condução desta análise, todos os tratamentos foram considerados até a progressão da doença ou óbito, não sendo considerado dados de descontinuação do tratamento por outros motivos;
- O custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico, foi imputado para todos os eventos adversos de grau ≥ 3 .

Definição de utilidades e desutilidades

Devido à falta de dados de utilidade para brasileiros com CDT e a falta de dados de valores de *desutility* (eventos adversos), os valores de utilidade empregados para cálculo de anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) foram baseados no estudo conduzido por Fordham et al, 2015⁴⁰ (conduzido com pacientes com CDT refratário ao iodo radioativo) e encontram-se na tabela a seguir.

Tabela 5. Valores de utilidade.

Parâmetros	Valor literatura	Referência	Distribuição
Utilidade livre de progressão	0,86 \pm 0,15 (IC 95% 0,83-0,89)	Fordham et al, 2015 ⁴⁰	Beta
Utilidade pós-progressão	0,50 \pm 0,26 (IC 95% 0,45-0,56)	Fordham et al, 2015 ⁴⁰	Beta

Fonte: elaboração própria

Posteriormente, os valores de utilidade foram ajustados para a realidade brasileira, considerando a utilidade média da população brasileira de 40-44 anos de idade é de 0,817 \pm 0,179⁴¹, e que a utilidade média da população do Reino Unido e dos EUA é de 0,91 \pm 0,16⁴². Utilizando o ajuste de parâmetros de utilidade recomendado pelas Diretrizes Metodológicas: Qualidade de vida em Análises Econômicas da Rede Brasileira

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

de ATS (RebrATS) ⁴³, o valor calculado para o estado livre de progressão adotado no modelo é apresentado a seguir.

Tabela 6 - Valores de utilidade.

Parâmetros	Valor adotado	Distribuição
Utilidade livre de progressão	0,79	Beta
Utilidade pós-progressão	0,50	Beta

Fonte: elaboração própria

As taxas de eventos adversos de grau ≥ 3 , utilizadas para composição do custo, foram extraídos dos estudos utilizados para extração dos dados da curva de Kaplan-Meier, sendo que para a taxa do placebo foram calculadas as médias entre os valores observados nos estudos que comparavam a alternativa ao placebo. Os valores detalhados estão dispostos na tabela a seguir.

Tabela 7. Taxas de eventos adversos utilizados no modelo.

Alternativa	Taxa de eventos adversos	Referência
Sorafenibe	37,2%	DECISION ²⁴ - Brose, 2014 (pivotal)
Lenvatinibe	30,3%	SELECT ²² - Schlumberger, 2015 (pivotal)
Placebo	16,2%	Média ^{22,24}

Fonte: elaboração própria.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Matrizes de Cholesky foram utilizadas para variação dos parâmetros das curvas. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

40.000,00 por QALY e R\$ 35.000,00 por AV ganho)⁴², sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos (IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartil; mínimo e máximo) e quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida. Adicionalmente, incluído no Tornado, foi variado entre o uso de fator de correção (2,8) e o não uso (1,0) para ajustar os valores extraídos da Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses/Próteses e materiais Especiais do SUS (65).

Finalmente, seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem^{43,44}, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, que identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas.

Adicionalmente foi conduzido uma análise de sensibilidade considerando a redução da dose de lenvatinibe de 24 mg por dia para 18 mg por dia. Esta redução foi avaliada com base no estudo de Brose *et al.*, (2022) que demonstrou que uma dose inicial de lenvatinibe de 18 mg/dia é não inferior a dose inicial de 24 mg/dia⁴⁷.

9.2 Resultados

Para o horizonte temporal de 10 anos tanto sorafenibe quanto lenvatinibe foram associadas a um maior benefício clínico e um maior custo total em relação ao melhor tratamento de suporte (MTS), conforme demonstrado na **Tabela 8** e **Tabela 9**.

Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando sorafenibe e Melhor tratamento de suporte

Estratégia	Custo total	E- QALY	E-AV	Custo incremental	E incremental - QALY	E incremental - AV	ICER QALY	ICER AV
Melhor tratamento de suporte	R\$132.099	1,35	2,31	-	-	-	-	-
Sorafenibe	R\$369.563	2,24	3,87	R\$236.911	0,88	1,56	R\$ 268.243	R\$ 152.254

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; E: efetividade; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Tabela 9. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando lenvatinibe e Melhor tratamento de suporte

Estratégia	Custo total	E- QALY	E-AV	Custo incremental	E incremental - QALY	E incremental - AV	ICER QALY	ICER AV
Melhor tratamento	R\$176.386	1,19	2,14	-	-	-	-	-

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

o de suporte								
Lenvatinibe	R\$576.462	2,44	3,77	R\$400.076	1,25	1,63	R\$ 319.195	R\$ 245.424

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; E: efetividade; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Nas análises de sensibilidade univariadas determinísticas, os parâmetros de utilidade e custo das tecnologias foram os parâmetros com maior influência na RCEI de sorafenibe e lenvatinibe comparados ao melhor tratamento de suporte, para ambos os desfechos (**Apêndice 10**). Ainda, ao considerar a dose reduzida do lenvatinibe (18 mg por dia) no lugar de 24 mg por dia, o RCEI foi de R\$ 277,1 mil e 219,9 mil por QALY e AV ganhos, respectivamente.

Além disso, estimou-se que seria necessário que o preço do sorafenibe fosse 50% do preço incluído nesta análise (de R\$ 92,24 para R\$ 46,12) para estar abaixo de três vezes o limiar estabelecido pela Conitec para AV ganho (RCEI de 104.366) e para o lenvatinibe fosse 23% do preço incluído (10 mg: de R\$ 267,81 para R\$ 61,60 e de 4 mg de R\$ 90,92 para R\$ 20,91) (RCEI de R\$ 103.425).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

10 Impacto Orçamentário

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação de sorafenibe e lenvatinibe em comparação ao melhor tratamento de suporte para a referida população, no SUS.

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foi elaborado um modelo no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). O desenho do estudo seguiu as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) ⁴⁸.

10.1 Métodos

População

Foram elegíveis para este estudo pacientes adultos com diagnóstico de câncer diferenciado de tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo. Para a estimativa da população elegível, foi utilizada a demanda epidemiológica, uma vez que não foi possível acesso às informações disponíveis pela Sala Aberta de Situação de inteligência em Saúde (SABEIS).

Para a estimativa do número de pacientes elegíveis aos tratamentos avaliados, partiu-se dos dados da demanda aferida. Para isso, foi levantado em abril de 2024, dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período 2008 a 2023 e também dados administrativos e nacionais de dispensação, extraídos do Sistema de Informações Hospitalares, referentes ao período 2016 a 2023 (via Tabnet).

Os critérios de elegibilidade foram todos os usuários que tinham o registro de iodoterapia para carcinoma diferenciado de tireoide de atendimento ambulatorial, conforme SIGTAP 03.04.09.005-0, 03.04.09.006-9 ou registro de iodoterapia para CDT de atendimento hospitalar, conforme SIGTAP 03.04.09.001-8, 03.04.09.002-6, 03.04.09.003-4 e 03.04.09.004-2.

A partir desta população que foram tratados com radioiodoterapia, estimou-se que 42% apresentam CDT localmente avançado e/ou metastático (42%)⁴⁹⁻⁵¹ e que 5% eram refratário a iodoterapia (5%)⁵². Os valores detalhados estão apresentados na tabela a seguir.

Tabela 10. Estimativa do número de pacientes elegíveis, entre 2016 e 2023, no Sistema Único de Saúde.

Estimativa populacional	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
Submetidos a radioiodoterapia	4.119	3.764	3.873	4.105	2.942	3.106	3.556	3.892
Refratários ou metastáticos	1.730	1.581	1.627	1.724	1.236	1.305	1.494	1.635
Refratário a iodoterapia	86	79	81	86	62	65	75	82

⁵³⁵⁴⁴⁹⁻⁵¹⁵²A partir dos dados prévios, foi estimado o número de pacientes elegíveis de 2025 a 2029, conforme apresentado na tabela a seguir.

Tabela 11. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População elegível	81	84	86	89	92

Fonte: elaboração própria.

Market share

Considerando a visão dos especialistas, foi considerado que no cenário atual prevalece a ausência de tratamento.

Quadro 11. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ausência de tratamento / Cuidado padrão	100%	100%	100%	100%	100%
Alternativa avaliada*	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria. Nota: *Pode ser sorafenibe ou lenvatinibe, para a análise correspondente.

Para os cenários propostos 1 (considerando todos os custos diretos) e 2 (considerando apenas os custos das tecnologias), foi estimada uma taxa de difusão conservadora para cada alternativa (sorafenibe ou lenvatinibe), tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes elegíveis, conforme demonstrado no quadro a seguir.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro 12. Cenários propostos 1 e 2, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ausência de tratamento / Cuidado padrão	90%	80%	70%	60%	50%
Alternativa avaliada*	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. Nota: *Pode ser sorafenibe ou lenvatinibe, para a análise correspondente.

Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS⁵⁵.

Custos

Foram considerados no modelo exclusivamente os custos médicos diretos. Para a composição do custo consideraram-se custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com CDT, seguindo as recomendações do PCDT de CDT³⁹. Os custos estão apresentados detalhadamente no **Apêndice 7**.

Pressupostos utilizados no modelo

Na análise de impacto orçamentário

Foi assumido um pressuposto para a condução desta análise de impacto orçamentário, a saber: por se tratar de um modelo dinâmico foi considerada a progressão da doença, a sobrevida global do paciente e os diferentes custos para cada ano de tratamento, sendo criadas coortes para entrada e acompanhamento dos pacientes em cada ano da análise. Desta forma, as taxas de SLP e SG em 12, 24 foram extraídas do Kaplan-Meier, enquanto os dados de SLP e SG de 36 e 48 meses foram obtidos das curvas derivadas para a análise de sobrevida particionada, disponível no **Apêndice 9**.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$. Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP ⁵⁶, bem como variações de *market share* abrangendo taxas de difusão mais agressivas, como demonstrado nos quadros a seguir, em que nos cenários propostos 3 foram considerados todos os custos diretos em saúde e nos cenários propostos 4 foram considerados apenas os custos das tecnologias:

Quadro 13. Cenários propostos 3 e 4, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Ausência de tratamento / Cuidado padrão	80%	60%	40%	20%	0%
Alternativa avaliada*	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria. Nota: *Pode ser sorafenibe ou lenvatinibe, para a análise correspondente.

Adicionalmente foi conduzido uma análise de sensibilidade considerando a redução da dose de lenvatinibe de 24 mg por dia para 18 mg por dia. Esta redução foi avaliada com base no estudo de Brose et al (2022) que demonstrou que uma dose inicial de lenvatinibe de 18 mg/dia é não inferior a dose inicial de 24 mg/dia ⁴⁷. O número de pacientes que tiveram redução de dose foi estabelecido conforme o estudo SELECT ¹⁴⁻²².

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem ^{45,46}, foi realizada validação interna dos dados, sendo realizada uma checagem por um segundo pesquisador para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

10.2 Resultados

Para o cenário proposto 1, observa-se que uma possível incorporação de sorafenibe ou lenvatinibe no SUS geraria um incremento de custo de aproximadamente R\$ 30,2 milhões e R\$ 53,1 milhões, respectivamente. Os valores detalhados estão apresentados na tabela a seguir.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário proposto 1 (i.e., todos os custos diretos em saúde, *market share* conservador).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Sorafenibe						
Cenário de referência	R\$ 4.462.869	R\$ 6.343.880	R\$ 7.433.793	R\$ 8.090.048	R\$ 8.663.693	R\$ 34.994.285
Cenário alternativo 1	R\$ 5.703.223	R\$ 9.571.878	R\$ 13.196.381	R\$ 16.707.676	R\$ 19.998.068	R\$ 65.177.228
Impacto orçamentário	R\$ 1.240.353	R\$ 3.227.997	R\$ 5.762.588	R\$ 8.617.628	R\$ 11.334.374	R\$ 30.182.942
Levatinibe						
Cenário de referência	R\$ 4.462.870	R\$ 5.440.211	R\$ 6.103.320	R\$ 6.569.461	R\$ 6.960.048	R\$ 29.535.909
Cenário alternativo 1	R\$ 6.204.858	R\$ 10.463.874	R\$ 15.723.683	R\$ 21.810.730	R\$ 28.477.695	R\$ 82.680.841
Impacto orçamentário	R\$ 1.741.989	R\$ 5.023.663	R\$ 9.620.364	R\$ 15.241.269	R\$ 21.517.647	R\$ 53.144.932

Fonte: elaboração própria.

Para o cenário proposto 2 considerando apenas o custo das tecnologias em um perfil de difusão variando em 10% ao ano, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS geraria um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 30,2 milhões para sorafenibe e R\$ 53,2 milhões para levatinibe, conforme demonstrado na tabela a seguir.

Tabela 13. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário proposto 2 (i.e., somente custos das tecnologias, *market share* conservador).

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Sorafenibe						
Cenário de referência	R\$ 4.221.574	R\$ 5.817.993	R\$ 6.643.857	R\$ 7.056.984	R\$ 7.409.651	R\$ 31.150.060
Cenário alternativo 2	R\$ 5.461.928	R\$ 9.046.724	R\$ 12.407.882	R\$ 15.670.481	R\$ 18.788.489	R\$ 61.375.504
Impacto orçamentário	R\$ 1.240.354	R\$ 3.228.730	R\$ 5.764.025	R\$ 8.613.497	R\$ 11.378.838	R\$ 30.225.444
Levatinibe						
Cenário de referência	R\$ 4.221.574	R\$ 4.931.463	R\$ 5.376.451	R\$ 5.703.181	R\$ 5.994.575	R\$ 26.227.245

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Cenário alternativo 2	R\$ 5.963.563	R\$ 9.958.430	R\$ 15.006.954	R\$ 20.927.122	R\$ 27.544.034	R\$ 79.400.103
Impacto orçamentário	R\$ 1.741.989	R\$ 5.026.968	R\$ 9.630.502	R\$ 15.223.940	R\$ 21.549.459	R\$ 53.172.858

Fonte: elaboração própria.

As análises de sensibilidade determinísticas para sorafenibe e lenvatinibe demonstraram que a incidência de câncer da tireoide e os custos do tratamento (tanto da intervenção quanto do comparador) são as variáveis que mais impactam no impacto orçamentário incremental (**Apêndice 11**).

Para o cenário proposto 3 com *market share* agressivo (difusão de 100% do uso de cada tecnologia em cinco anos), considerando todos os custos diretos em saúde, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS continua gerando um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 199,9 milhões para sorafenibe e R\$ 420,5 milhões para lenvatinibe (**Apêndice 11**). Para o cenário proposto 4 considerando apenas o custo das tecnologias, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS continua gerando um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 200,2 milhões para sorafenibe e R\$ 420,5 milhões para lenvatinibe (**Apêndice 11**).

No **Apêndice 11**, é apresentado os resultados considerando a possibilidade de redução de dose de lenvatinibe. O impacto acumulado em cinco anos com um *market share* de 10% a 50% seria de R\$ 51,4 milhões, enquanto para um *market share* de 20% a 100% seria de R\$ 103,0 milhões.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

11 Aceitabilidade

Considerando que atualmente não há um tratamento sistêmico aceitável para esta população-alvo (necessidade não atendida) e a facilidade pela via de administração destes ativos (via oral), acredita-se que a incorporação destas tecnologias pode ter boa aceitabilidade pelo paciente, cuidadores e profissionais de saúde. Além disso, outro aspecto que favorece a aceitabilidade na perspectiva dos médicos e serviços de saúde, é o aumento no tempo de sobrevida livre de progressão, em relação a placebo ou ausência de tratamento sistêmico.

12 Implementação e viabilidade

Sorafenibe e lenvatinibe possuem registro válido até junho de 2026 e outubro de 2031, respectivamente. Os medicamentos são fornecidos em apresentações que não exigem preparo e cuja administração oral pode ser facilmente realizada pelos pacientes por autoadministração. Assim, não se espera dificuldades adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica nas etapas de programação, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração das tecnologias que comprometeria a acessibilidade às terapias por limitações da implementação ou viabilidade técnico-operacional. Semelhante ao que ocorre com as demais terapias, o monitoramento da resposta terapêutica é recomendado, o que pode ser feito clinicamente e com avaliações laboratoriais e não laboratoriais disponíveis no SUS.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação de sorafenibe e levantinibe no SUS, sendo que ambas ficaram acima de três vezes o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, o que poderia comprometer a sustentabilidade do sistema e não ser considerado viável economicamente.

13 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, foram realizadas buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de ensaios clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos para tratar pessoas com carcinoma diferenciado da tireoide (CDT) localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo. A pesquisa foi realizada em 10 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Ensaios clínicos randomizados da Anvisa: CID C73, fases 3 e 4.
- (2) ClinicalTrials: thyroid cancer | Other terms: thyroid neoplasms | Phase: 3, 4 | Interventional studies.
- (3) Cortellis: current development status (Indication (Thyroid tumor); Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical); Applied filters: “advanced” AND “metastatic”).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), European Medicines Agency (EMA) ou U.S. Food and Drug Administration (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do carcinoma diferenciado da tireoide vigente (Portaria SAS Nº 07/2014).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram identificadas 4 tecnologias para o tratamento de pessoas com CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo (**Quadro 14**).

Quadro 14 - Tratamento de CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de eficácia	Aprovação para a população em análise (Agência/ano)	Avaliação por agência de ATS (agência/situação)
Cabozantinibe	Inibidor de MET e VEGF	Oral	Fase 4	ANVISA (2023)	NICE: desfavorável CADTH: favorável
Pralsetinibe	Inibidor de RET	Oral	Fase 4	FDA (2021)	NICE e CADTH: sem recomendação
Selpercatinibe	Inibidor de RET	Oral	Fase 4	FDA (2020) EMA (2021) ANVISA (2024)	NICE: recomendação favorável CADTH: sem recomendação
Dabrafenibe + trametinibe	Inibidor de BRAF + MEK1/MEK 2	Oral	Fase 3	ANVISA, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem recomendação

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 10/05/2024.

Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS: Avaliação de tecnologia em saúde; Nice- National Institute for Clinical Excellence; Cadth- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; BRAF: serina-treonina quinase B-Raf; MEK: quinase regulada de sinal extracelular mitógeno-ativado 1; RET: rearrangement during transfection – rearranjado durante a transfecção; MET - proteína receptora do fator de crescimento de hepatócitos; VEGF - fator de crescimento endotelial vascular.

Cabozantinibe, de uso oral, é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com CDT localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo (RAI), que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia¹. Trata-se de inibidor dos receptores MET (proteína receptora do fator de crescimento de hepatócitos) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que atuam no crescimento tumoral e na angiogênese. O medicamento obteve registro na Anvisa, no ano de 2023, para a condição clínica objeto deste relatório. Até a elaboração desta seção, não possuía registro na EMA ou FDA para CDT. O NICE emitiu parecer desfavorável para o uso do medicamento, referindo que não é possível afirmar o aumento da sobrevida com o uso da tecnologia⁸. Já a CADTH, em 2022, recomendou o produto para maiores de 12 anos de idade ou mais com CDT, que progrediu após terapia anterior e que são refratários a RAI ou ineleáveis⁷.

Pralsetinibe é um inibidor da tirosina quinase seletivo da proteína de fusão RET (rearrangement during transfection – rearranjado durante a transfecção). Ao bloquear as proteínas de fusão RET, o medicamento reduz a hiperativação das vias de sinalização e proliferação celular descontrolada. O medicamento, de uso oral, em fase 4 de desenvolvimento, recebeu aprovação acelerada na FDA, em 2021, para maiores de 12 anos de idade diagnosticados com câncer de tireoide avançado ou metastático com fusão RET positivo, que necessitam de terapia sistêmica e são refratários a RAI³. Não há avaliação do Nice ou Cadth sobre pralsetinibe e população objeto deste relatório^{7,8}.

Selpercatinibe, também inibidor RET, para uso oral, em fase 4 de pesquisa clínica, que incluiu centros de pesquisa brasileiros, possui registro sanitário no Brasil (ano de 2024), Europa (2021) e Estados Unidos (2020)⁵. A indicação é para pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais que requerem terapia sistêmica após tratamento prévio com sorafenibe ou lenvatinibe e que são refratários ao iodo radioativo^{1,2,3}. A CADTH não publicou parecer sobre essa tecnologia e população, enquanto o Nice recomendou a utilização do selpercatinibe por meio de acordo de acesso gerenciado^{7,8}.

Uso combinado de dabrafenibe e trametinibe é avaliado em estudo de fase 3 (NCT04940052), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, a fim de avaliar a eficácia e segurança do tratamento em pacientes com DTC localmente avançado ou metastático, refratários ao iodo radioativo, com mutação positiva BRAFV600E. O ensaio incluiu centros de pesquisa no Brasil e tem previsão de ser finalizado em 2027⁴. O dabrafenibe é inibidor da B-Raf serina-treonina quinase (BRAF). O trametinibe é um inibidor reversível e seletivo da ativação da quinase regulada de sinal extracelular mitógeno-ativado 1 (MEK1) e MEK 2. Inibem, concomitantemente, as quinases nas vias BRAF e MEK e reduzem o crescimento das células tumorais^{1,2}. Ambas as tecnologias, de

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

uso oral, possuem registro na ANVISA, EMA e FDA para outras indicações clínicas^{1,2,3}. Não há recomendação do NICE ou CADTH sobre o uso dessa combinação nessa população^{7,8}.

Referências

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/>.
2. Página Inicial da EMA – European Medicines Agency [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>
3. Página Inicial do FDA – Food & Drug Administration [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: www.fda.gov
4. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
5. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
6. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/novos-medicamentos-e-indicacoes/tafinlar-mesilato-de-dabrafenibe-e-mekinist-dimetilsulfoxido-de-trametinibe>
7. Página Inicial da Cadth - Canadian Agency for Drugs and Technologies [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
8. Página Inicial do Nice - National Institute for Clinical Excellence [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

14 Recomendação de agências internacionais de ATS

Em novembro de 2023 foram conduzidas buscas com os termos “sorafenib” e “lenvatinib” nas seguintes agências internacionais de ATS: ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina), CADTH (*Canada’s Drug and Health Technology Agency* - Canadá), NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) e SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia). Os resultados encontrados estão descritos no quadro abaixo.

Quadro 15. Recomendações de agências internacionais de ATS para adultos com diagnóstico de CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Agência	Sorafenibe	Lenvatinibe
NICE	Lenvatinibe e sorafenibe são recomendados como opções para o tratamento CDT progressivo, localmente avançado ou metastático (papilar, folicular ou de células de Hürthle) em adultos cuja doença não responde ao iodo radioativo, somente se: <ul style="list-style-type: none"> – Não utilizaram um ITQ antes; – Tiveram de parar de tomar um ITQ no prazo de 3 meses após o seu início devido à toxicidade (especificamente, toxicidade que não pode ser controlada através de atraso ou modificação da dose) ⁵⁵. 	
CADTH	O CADTH não recomenda o financiamento de sorafenibe (Nexavar) em pacientes com câncer de tireoide diferenciado localmente avançado ou metastático que progride após tratamento com iodo radioativo. O Comitê fez esta recomendação porque não foi capaz de concluir que existia um benefício clínico líquido com o sorafenibe em comparação com o placebo nesta população ⁵⁶ .	O CADTH recomenda o reembolso de lenvatinibe para o tratamento de pacientes com CDT localmente recorrente ou metastático, progressivo, refratário ao iodo radioativo, condicionado à melhoria do custo-efetividade para um nível aceitável ⁵⁷ .
SMC	Sorafenibe é indicado para o tratamento de pacientes com CDT, progressivo, localmente avançado ou metastático, refratário ao iodo radioativo ⁵⁸ .	Lenvatinibe é indicado para o tratamento de pacientes adultos com CDT progressivo, localmente avançado ou metastático, diferenciado (papilar/folicular/de células de Hürthle), refratário ao iodo radioativo ⁵⁹ .
PBAC	Sorafenibe é indicado para o tratamento de pacientes com CDT ⁶⁰ ,	Lenvatinibe é indicado para o tratamento de pacientes com doença progressiva, localmente avançada ou CDT refratário, metastático com iodo radioativo ⁶¹ .
ANMAT	Nenhuma recomendação identificada.	Nenhuma recomendação identificada.

Legenda: CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; ITQ: inibidor de tirosina quinase.

Fonte: extraído de NICE, CADTH, SMC, PBAC e ANMAT (novembro/2023).

15 Considerações finais

Para os desfechos de eficácia, sorafenibe e lenvatinibe mostraram resultados superiores quando comparados ao placebo para o desfecho de sobrevida livre de progressão. No entanto, para sobrevida global as alternativas não mostraram diferenças estatísticas quando comparadas ao placebo. Ainda, ambas as tecnologias demonstraram ser menos seguras do que placebo, principalmente para eventos de graus 1 e 2. A revisão sistemática conduzida neste relatório apresenta algumas limitações: i) não foram incluídos estudos observacionais; ii) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído.

A **avaliação econômica** indicou que as terapias não são custo-efetivas para o SUS. As análises apresentam algumas limitações, especialmente os valores de utilidade considerados. Entretanto, ao testar variações nas análises de sensibilidade não foram identificados resultados contraditórios ao caso-base.

Com relação ao **impacto orçamentário**, uma possível incorporação do sorafenibe e lenvatinibe com um cenário proposto de 10 a 50%, geraria um incremento de R\$ 99,1 milhões e R\$ 209,9 milhões acumulado em 5 anos para o cenário alternativo 1 (incluindo custos e sobrevidas) respectivamente, e de R\$ 99,3 milhões e R\$ 210,0 milhões, respectivamente (incluindo somente custos das tecnologias). Além disso, nas análises de sensibilidade determinísticas observaram-se alterações maiores no custo acumulado em cinco anos quando alterado a incidência da doença e os custos das tecnologias avaliadas.

O tratamento com sorafenibe e lenvatinibe será relacionado a um potencial de aceitabilidade aumentada tanto por parte dos pacientes, quanto dos profissionais por não haver atualmente tratamento disponível para essa população-alvo. Além disso, as tecnologias apresentam registro válido, até no mínimo 2026, e são fornecidos em apresentações que não exigem preparo adicional. Desta forma, acredita-se que não serão necessários ajustes adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica com a incorporação da tecnologia.

16 Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 31/2024 esteve aberta durante o período de 16/05/2024 a 20/05/2024 e uma pessoa se inscreveu. Contudo, verificou-se que o inscrito não atendia às especificidades deste tema e a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e Centros de tratamento. Um participante foi identificado, entretanto, no momento da participação não pôde comparecer. Assim, não houve a participação.

17 Recomendação preliminar da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 130ª reunião ordinária da Conitec realizada no dia seis de junho de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com carcinoma diferenciado da tireoide avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, tendo as razões de custo-efetividade incrementais acima do limiar de disposição a pagar estabelecido pelo Ministério da Saúde e os impactos orçamentários elevados, como fatores importantes para a tomada de decisão.

18 Referências

1. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: state of the art. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1292.
2. Dunlap Q, Davies L. 17 - Differentiated Thyroid Cancer Incidence. Em: Randolph GW, organizador. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition)* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 174-180.e2. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032366127000017X>
3. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest.* 27 de setembro de 2012;35:3–9.
4. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of thyroid cancer: a review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus.* 2019;11(2).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

5. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(3):176–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z>
6. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/carcinoma-diferenciado-da-tireoide-pcdt.pdf>. 2014.
7. Giovannella L, Duntas LH. Management of endocrine disease: the role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol*. 2019;181(4):R133–45.
8. Enokida T, Tahara M. Management of VEGFR-Targeted TKI for thyroid Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5536.
9. Bayer S.A. Nexavar® - tosilato de sorafenibe. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
10. United Medical LTDA. Lenvima® mesilato de lenvatinibe. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
12. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med*. março de 2021;18(3):e1003583.
14. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2692–9.
15. Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(6):699–704.
16. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2019;106:61–8.
17. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*. 2017;56(1):121–8.
18. Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff AO, Taylor MH, Li D, et al. Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. *Thyroid*. 2017;27(9):1135–41.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

19. Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2021;147:51–7.
20. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose MS, Habra MA, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer*. 2018;124(11):2365–72.
21. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutcus CE, Song J, Taylor MH, et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4103–9.
22. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–30.
23. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):877–87.
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319–28.
25. Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. A Randomized, Phase III Study of Lenvatinib in Chinese Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5502–9.
26. Feng G, Luo Y, Zhang Q, Zeng F, Xu J, Zhu J. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;68(1):56–63.
27. Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, Corssmit EP, van der Horst-Schrivers AN, Lefr, et al. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R215-25.
28. Oba T, Chino T, Soma A, Shimizu T, Ono M, Ito T, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J*. 2020;67(12):1215–26.
29. Yan Z, Yang M, Lai CL. Clinical efficacy of lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):478–88.
30. Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: A

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019;11:1525–32. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001612757&from=export> <http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S191499>
31. Tsoli M, Alex, raki KI, Spei ME, Kaltsas GA, Daskalakis K. Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res*. 2020;52(1):25–31.
 32. Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T, Kózka M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(12):1303–9.
 33. Ji X, Liang W, Lv G, Ding C, Lai H, Li L, et al. Efficacy and safety of targeted therapeutics for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2022;13. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2019023782&from=export> <http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.933648>
 34. Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. Vol. 19, *BMC Cancer*. 2019.
 35. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
 36. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 11 de janeiro de 2022;e067975.
 37. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F. Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2017;8. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2017.00111>
 38. Dunlap Q, Davies L. 17 - Differentiated Thyroid Cancer Incidence. Em: Randolph GW, organizador. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition)* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 174-180.e2. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032366127000017X>
 39. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt->

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/carcinoma-diferenciado-da-tireoide-pcdt.pdf. 2014.
40. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. Health Qual Life Outcomes [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 29 de novembro de 2022];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
 41. Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, Lloyd AJ, Johnston K, Pelletier CL, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. Patient Prefer Adherence. 2015;9.
 42. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [citado 30 de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
 43. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. Value Health. setembro de 2012;15(6):843–50.
 44. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. Pharmacoeconomics. julho de 2009;27(7):533–45.
 45. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de la Fouchardiere C, Hughes BGM, Gianoukakis AG, et al. A Randomized Study of Lenvatinib 18 mg vs 24 mg in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. J Clin Endocrinol Metab [Internet]. 1º de março de 2022;107(3):776–87. Disponível em: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab731>
 46. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
 47. Projeções da população brasileira. IBGE. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
 48. INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: 2019;
 49. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Gorshtein A, Slutzky-Shraga I, Akirov A, et al. Long-term Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Distant Metastases. Endocrine Practice [Internet]. 1º de outubro de 2017;23(10):1193–200. Disponível em: <https://doi.org/10.4158/EP171924.OR>

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

50. Borges AK da M, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Differentiated thyroid carcinoma: a 5-years survival study at a referral hospital in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2019;53:106.
51. Nava CF, Zanella AB, Scheffel RS, Maia AL, Dora JM. Impact of the updated TNM staging criteria on prediction of persistent disease in a differentiated thyroid carcinoma cohort. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(1).
52. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Vol. 381, *The Lancet*. 2013.
53. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [citado 20 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
55. NICE. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535>. 2018.
56. CADTH. Nexavar for Metastatic Progressive Differentiated Thyroid Carcinoma - Details. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nexavar-metastatic-progressive-differentiated-thyroid-carcinoma-details>. 2014.
57. CADTH. Lenvima for Differentiated Thyroid Cancer – Details. Disponível em: <https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details>. 2016.
58. SMC. sorafenib (Nexavar). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-fullsubmission-105515/>. 2015;
59. SMC. lenvatinib (Lenvima). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-fullsubmission-117916/>. 2016.
60. PBS. Sorafenib. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10226f>.
61. PBS. Lenvatinib. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10952k>.
62. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210.
63. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21;358:j4008.
64. Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
 65. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358:1–9.
 66. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8.
 67. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med*. 2020/04/04. 2020;17(4):e1003082.
 68. Higgin J Chandler J Cumpston M Li T Page M et al TJ. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
 69. Tremblay G, Holbrook T, Milligan G, Pelletier CL, Rietschel P. Matching-adjusted indirect treatment comparison in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Comparative Effectiveness Research*. 2016;6:13–21.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de figuras dos apêndices

FIGURA A1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	67
FIGURA A2. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA SORAFENIBE PARA SOBREVIDA GLOBAL.....	93
FIGURA A3. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA SORAFENIBE PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	93
FIGURA A4. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA SORAFENIBE.....	94
FIGURA A5. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA GLOBAL.....	94
FIGURA A6. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	95
FIGURA A7. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO.....	95
FIGURA A8. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA LENVATINIBE PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	96
FIGURA A9. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA LENVATINIBE PARA SOBREVIDA GLOBAL.....	96
FIGURA A10. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA LENVATINIBE.....	97
FIGURA A11. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO.....	97
FIGURA A12. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA GLOBAL.....	98
FIGURA A13. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO.....	98
FIGURA A14. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE - QALY).....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
FIGURA A15. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (DESFECHO: ANOS DE VIDA - AV).....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
FIGURA A16. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE – QALY – SORAFENIBE VS PLACEBO).....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
FIGURA A17. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO– SORAFENIBE VS PLACEBO). ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
FIGURA A18. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE – QALY – LENVATINIBE VS PLACEBO).....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
FIGURA A19. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO– LENVATINIBE VS PLACEBO).ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
FIGURA A20. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA SORAFENIBE VS PLACEBO (DESFECHO: QALY GANHO).ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
FIGURA A21. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA LENVATINIBE VS PLACEBO (DESFECHO: QALY GANHO).....ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.	
FIGURA A22. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA SORAFENIBE VS PLACEBO (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO).....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
FIGURA A23. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA LENVATINIBE VS PLACEBO (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO).....	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
FIGURA A24. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 1):	107
FIGURA A25. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 2):	107
FIGURA A25. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 3):	108
FIGURA A25. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 4):	108
FIGURA A26. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 1):	109
FIGURA A27. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 2):	109
FIGURA A27. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 3):	110

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

FIGURA A27. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA
LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 4):110

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de quadros dos apêndices

QUADRO A1. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA PUBMED.....	63
QUADRO A2. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA EMBASE.....	63
QUADRO A3. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA COCHRANE LIBRARY.....	64
QUADRO A4. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, SEGUNDO DESFECHOS AVALIADOS.	72
QUADRO A5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS.	74

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Lista de tabelas dos apêndices

TABELA A1. RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA GLOBAL	76
TABELA A2. RESULTADOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO	78
TABELA A3. RESULTADOS PARA O DESFECHO TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA	81
TABELA A4. EVENTOS ADVERSOS GERAIS E GRAVES DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS	84
TABELA A5. PRINCIPAIS RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE DE JI 2022	86
TABELA A6. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA A COMPARAÇÃO DE SORAFENIBE E PLACEBO:	90
TABELA A7. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA A COMPARAÇÃO DE LENVATINIBE E PLACEBO:	91
TABELA A8. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO LENVATINIBE (18MG/DIA) E PLACEBO	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
TABELA A9. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 3 (TODOS OS CUSTOS DIRETOS EM SAÚDE, MARKET SHARE 20-100%).	105
TABELA A10. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 4 (SOMENTE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS, MARKET SHARE 20 A 100%).	106

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Intervenção

As intervenções avaliadas neste PTC são o sorafenibe e o lenvatinibe para a população supracitada.

Comparadores

Os comparadores avaliados neste PTC são compostos pelo placebo/melhor tratamento de suporte, ou ainda pelo esquema antineoplásico para o tratamento de indivíduos com CDT localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo (i.e., doxorrubicina). Adicionalmente, apesar do sorafenibe e o lenvatinibe não estarem recomendados pelo PCDT eles poderiam ser considerados comparadores um do outro (i.e: sorafenibe como comparador quando o lenvatinibe fosse a intervenção e vice-versa), visando a comparação entre as duas tecnologias em avaliação.

Desfechos

Em reunião realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia clínica, eficácia humanística e segurança. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Primários (críticos):

- Sobrevida global: definido como o tempo desde a randomização para óbito^{22,24,25};
- Sobrevida livre de progressão: definido como o tempo desde a randomização até a primeira progressão da doença, de acordo com os critérios RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) ou óbito^{22,24,25};
- Qualidade de vida: qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada por ferramentas validadas; contudo os estudos incluídos não avaliaram este desfecho de interesse, conforme destacado em seções posteriores.

Secundários (importantes):

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

- Número de pacientes com eventos adversos graves: sinais e sintomas considerados graves avaliados de acordo com o *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* ^{22,24,25};
- Número de pacientes com eventos adversos gerais: eventos adversos de qualquer grau avaliados segundo *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* ^{22,24,25};
- Taxa de resposta objetiva: definida como a proporção de pacientes com resposta completa (i.e desaparecimento de todas as doenças conhecidas, confirmado em 4 semanas, com linfonodos < 10 mm de eixo curto) ou resposta parcial (i.e., ≥ 30% de redução da linha de base, confirmada em 4 semanas) ao tratamento de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST 1.1) ^{22,24,25}.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão as revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados (ECR), com ou sem meta-análises, e ECR. Não foi empregada restrição para data de publicação, mas foram excluídos estudos publicados em caracteres não romanos e resumos de congresso.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito às perguntas de pesquisa e acrônimo PICOS (descritos em detalhes no tópico 5.1), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*, *MAIC* e *ITC*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fontes de informações e estratégias de busca

Com base na pergunta PICOS estruturada acima, foi realizada uma busca em maio de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE e *The Cochrane Library*. Reitera-se que as estratégias de busca contemplaram uma terceira tecnologia para a mesma doença (TSH recombinante), a qual será explorada em outro relatório. Os quadros a seguir detalham as estratégias de busca utilizadas em cada plataforma.

Quadro A1. Estratégia de busca na plataforma PubMed

Busca	Estratégia	Itens encontrados
#1	"thyroid Neoplasms" [MeSH Terms] OR thyroid cancer [TIAB] OR "Thyroid Carcinoma" [TIAB] OR "Carcinoma, Thyroid" [TIAB] OR "Carcinomas, Thyroid" [TIAB] OR "Thyroid Carcinoma*" [TIAB] OR "Cancer of Thyroid" [TIAB] OR "Thyroid Cancer*" [TIAB] OR "Cancer*, Thyroid" [TIAB] OR "Cancer of the Thyroid" [TIAB] OR "Thyroid Adenoma*" [TIAB] OR "Adenoma, Thyroid" [TIAB] OR "Adenomas, Thyroid" [TIAB]	74.677
#2	"Thyrotropin Alfa" [MH] OR "Recombinant Human TSH" [TIAB] OR "Recombinant human thyrotropin" [TIAB] OR "TSH, Recombinant Human" [TIAB] OR rhTSH [TIAB] OR "rh TSH" [TIAB] OR Thyrogen [TIAB] OR lenvatinib [Supplementary Concept] OR lenvatinib [TIAB] OR Lenvima [TIAB] OR E7080 [TIAB] OR Sorafenib [TIAB] OR sorafenib [MeSH Terms] OR Nexavar [TIAB]	13.881
#3	((systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic scoping review[ti] OR systematic narrative review[ti] OR systematic qualitative review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic quantitative review[ti] OR systematic meta-review[ti] OR systematic critical review[ti] OR systematic mixed studies review[ti] OR systematic mapping review[ti] OR systematic cochrane review[ti] OR systematic search and review[ti] OR systematic integrative review[ti]) NOT comment[pt] NOT (protocol[ti] OR protocols[ti])) NOT MEDLINE [subset] OR (Cochrane Database Syst Rev[ta] AND review[pt]) OR systematic review[pt] OR ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	6.426.175
#4	#1 AND #2 AND #3	1.025

Fonte: Elaboração própria.

Quadro A2. Estratégia de busca na plataforma Embase

Busca	Estratégia	Itens encontrados
#1	'thyroid neoplasm*' OR 'thyroid cancer'/exp OR 'thyroid cancer' OR 'thyroid adenoma*' OR 'cancer of the thyroid'/exp OR 'cancer of the thyroid' OR 'cancer of thyroid':ab,ti	91.325
#2	('thyrotropin Alfa' OR 'Recombinant Human TSH' OR 'Recombinant human thyrotropin' OR 'TSH, Recombinant Human' rhTSH OR 'rh TSH' OR Thyrogen OR lenvatinib OR Lenvima OR E7080 OR Sorafenib OR Nexavar:ab,ti)	43.895
#3	('systematic review'/exp OR 'meta-analyses'/exp OR 'meta-analysis'/exp OR 'clinical trial'/exp OR randomized OR randomised OR 'random allocation':ab,ti)	3.151.825
#4	[embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	11.987.277
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	703
#6*	#5 AND #6 ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'chapter'/it OR 'editorial'/it OR 'letter'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it OR 'tombstone'/it)	303

Legenda: *o objetivo deste filtro foi excluir resumos de congresso e conferências.

Fonte: Elaboração própria.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro A3. Estratégia de busca na plataforma Cochrane Library

Busca	Estratégia	Itens encontrados
#1	("thyroid Neoplasm" OR "thyroid cancer" OR "Thyroid Adenoma*" OR "Cancer of the Thyroid" OR "Cancer of Thyroid")	1.258
#2	("thyrotropin Alfa" OR "Recombinant Human TSH" OR "Recombinant human thyrotropin" OR "TSH, Recombinant Human" OR "rhTSH" OR "rh TSH" OR Thyrogen OR lenvatinib OR Lenvima OR E7080 OR Sorafenib OR Nexavar)	2.694
#3	#1 AND #2	238
#4	Only Cochrane reviews	1

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o *software* Endnote® e, posteriormente, de modo manual. A triagem e a elegibilidade dos estudos foram realizadas utilizando o *software* Rayyan⁶². Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos nas revisões sistemáticas foram identificados e lidos na íntegra. Após a seleção dos ECR elegíveis, as revisões sistemáticas consideradas atualizadas foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Uma busca de ECR não foi realizada, uma vez que as revisões sistemáticas foram consideradas atualizadas.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

Os seguintes dados foram extraídos de artigos, protocolos, materiais suplementares dos ECR:

- i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT), países e número de centros, período do estudo e alternativas comparadas;
- ii) Características dos participantes: idade mediana e número de participantes total, performance pela escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), proporção de participantes com metástases localmente avançados ou distantes e histórico de tratamentos prévios para cada alternativa comparada;

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

iii) Resultados: para os desfechos de sobrevida (i.e., SG e SLP): *hazard ratio* (HR), intervalo de confiança (IC) ou valor de p e o número de participantes avaliados por alternativa comparada; para os desfechos dicotômicos (i.e., número de pacientes com eventos adversos graves, número de pacientes com qualquer evento adverso de qualquer grau e taxa de resposta objetiva): número de participantes com evento e número de participantes total avaliados por alternativa comparada (IC ou valor de p).

Por sua vez, com relação às revisões sistemáticas incluídas, foram extraídos os seguintes dados:

i) Características gerais do estudo: ano de publicação, tipo de meta-análise realizada, número de estudos incluídos e número de estudos incluídos relacionados às intervenções de interesse (i.e., sorafenibe e lenvatinibe);

ii) Resultados de eficácia e segurança: considerando os desfechos de interesse (incluindo medidas de efeito com seus respectivos intervalos de confiança e o *ranking* global, no caso de meta-análises em rede). Foram extraídos os resultados dos estudos que apresentaram qualidade metodológica MODERADA ou ALTA pela avaliação da ferramenta AMSTAR-2 ⁶³.

iii) Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida): média, desvio-padrão (DP) ou intervalo de confiança (IC) e p-valor; e para desfechos dicotômicos (i.e., sobrevida global, sobrevida livre de metástase, sobrevida livre de progressão radiológica e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), IC ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁶⁴ sempre que possível.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) ⁶⁵, composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) ⁶⁶ para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Síntese e análise de dados

Síntese e representação individual dos resultados dos ECR: as características dos estudos e dos participantes incluídos, bem como a avaliação do risco de viés foram apresentadas de forma narrativa e com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio-padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]). Os resultados narrativos foram agrupados por desfechos de interesse. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito (características dos participantes).

Síntese e representação das revisões sistemáticas: as características principais destes estudos, incluindo a existência ou não de meta-análise, tipo de meta-análise e número de estudos incluídos, foram extraídos e representados de maneira descritiva. Aquelas revisões sistemáticas com moderada a alta qualidade metodológica tiveram seus resultados, referentes aos desfechos de interesse, extraídos.

Avaliação da qualidade da evidência

Considerando a existência de meta-análises em rede sobre o tema, a qualidade ou certeza da evidência foi avaliada considerando *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA) ⁶⁷ apenas para os desfechos primários. Para tanto, considerou-se a meta-análise de Ji 2022 para a avaliação da qualidade da evidência, tendo em vista que o estudo considera os ECR de interesse para a demanda em questão, apresenta qualidade metodológica satisfatória (como explorado em seções posteriores) e representa a revisão sistemática mais atual sobre o tema ³³. Reitera-se ainda que, no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* ⁶⁸ o GRADE não é recomendado em detrimento ao CINeMA, e vice-versa, para avaliação da qualidade da evidência em meta-análises em rede.

Desfechos primários deste PTC foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa confiança, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (risco de viés dos estudos avaliados, viés de relato/publicação, evidência indireta, imprecisão, heterogeneidade e incoerência). Os domínios foram avaliados, considerando a maioria dos resultados, quando mais de um disponível.

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

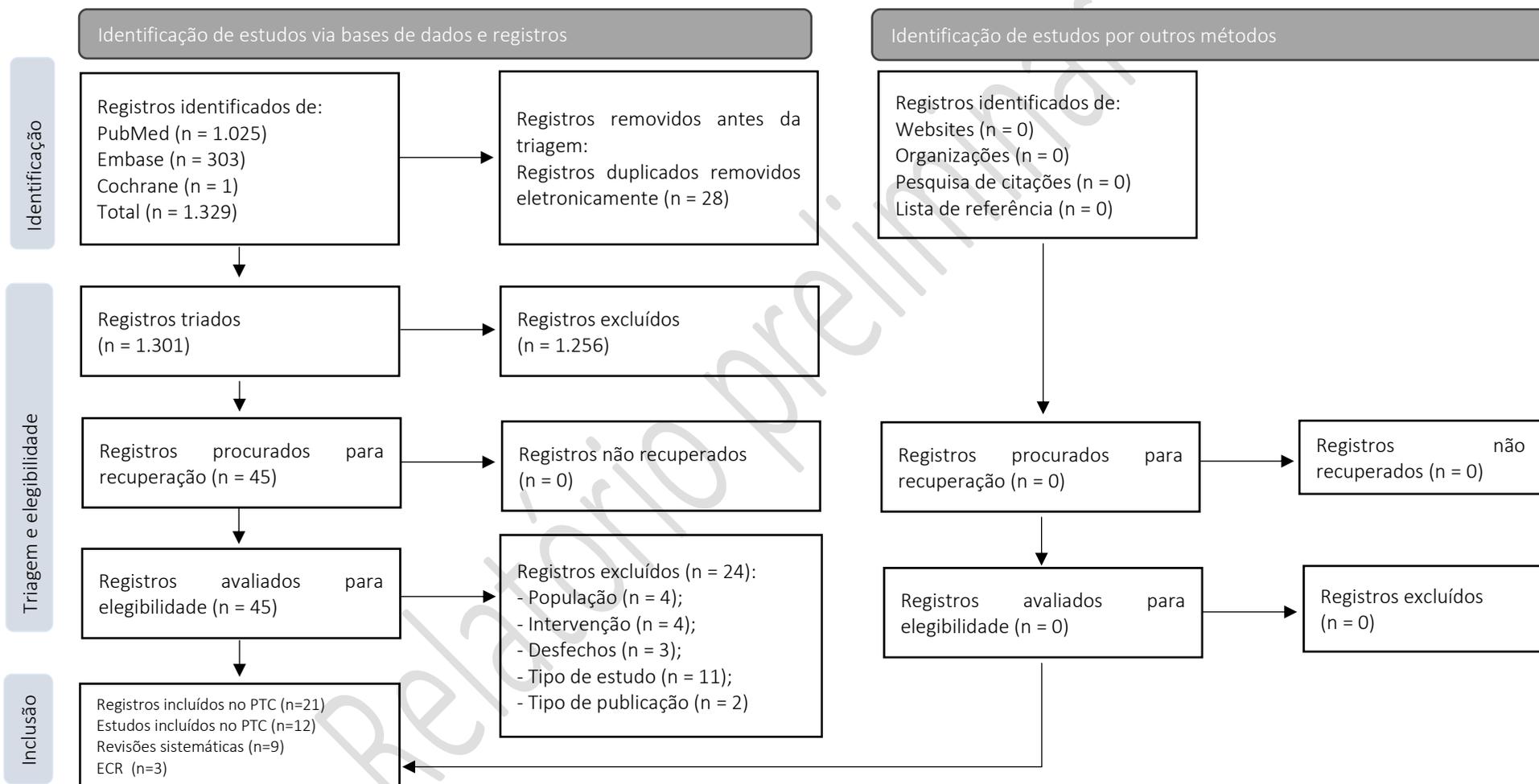


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Excluído por população inelegível (n = 4)

1. Huang D, Zhang J, Zheng X, Gao M. Efficacy and Safety of Lenvatinib in Anaplastic Thyroid Carcinoma: A Meta-Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13.
2. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, Ando Y, Takahashi S, Kawai Y, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer science*. 2015;106(12):1714-21.
3. Yang X, Pan X, Cheng X, Cheng Y, Kuang Y. Risk of treatment-related mortality with sorafenib in cancer patients: a meta-analysis of 20 randomly controlled trials : Risk of sorafenib-associated death. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(6):1047-56.
4. Zhu C, Ma X, Hu Y, Guo L, Chen B, Shen K, et al. Safety and efficacy profile of lenvatinib in cancer therapy: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2016;7(28):44545-57.

Excluído por intervenção inelegível (n = 4)

1. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de la Fouchardiere C, Hughes BGM, Gianoukakis AG, et al. A Randomized Study of Lenvatinib 18 mg vs 24 mg in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2022;107(3):776-87.
2. Lin S, Shen J, Zhao W, Wang X, Wang X, Zhu J. Evaluating the effectiveness of targeted therapies for thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *Annals of Translational Medicine*. 2019;7(24).
3. Taylor MH, Leboulleux S, Panaseykin Y, Konda B, de La Fouchardiere C, Hughes BGM, et al. Health-related quality-of-life analyses from a multicenter, randomized, double-blind phase 2 study of patients with differentiated thyroid cancer treated with lenvatinib 18 or 24mg/day. *Cancer medicine*. 2023;12(4):4332-42.
4. Ye X, Zhu Y, Cai J. Relationship between toxicities and clinical benefits of newly approved tyrosine kinase inhibitors in thyroid cancer: A meta-analysis of literature. *Journal of cancer research and therapeutics*. 2015;11 Suppl 2:C185-90.

Excluído por desfecho inelegível (n = 3)

1. Brose MS, Schlumberger M, Jeffers M, Kappeler C, Meinhardt G, Peña CEA. Analysis of Biomarkers and Association With Clinical Outcomes in Patients With Differentiated Thyroid Cancer: Subanalysis of the Sorafenib Phase III DECISION Trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2019;25(24):7370-80.

2. Grevel J, Jentsch G, Austin R, Prins NH, Lettieri J, Mitchell D, et al. Exposure-Response Modeling and Simulation of Progression-Free Survival and Adverse Events of Sorafenib Treatment in Patients With Advanced Thyroid Cancer. *Clinical and translational science*. 2019;12(5):459-69.

3 Zhu Y, Liu K, Wang K, Peng L. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors in Chinese Patients With Advanced Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13.

Excluído por tipo de estudo (n = 11)

1. Krajewska J, Jarzab B. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory follicular and papillary thyroid cancer. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014;2(12):1331-40.

2. McFarland DC, Misiukiewicz KJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory well-differentiated metastatic thyroid cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2014;7:1291-9.

3. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *European journal of endocrinology*. 2012;167(5):643-50.

4. Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(2):253-61.

5. Su J, Lu J, Zhang J, Wang M, Yan J, Lin S. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of tyrosine kinase inhibitors in treating patients with different types of thyroid cancer: how to choose drugs appropriately? *Current opinion in oncology*. 2023;35(2):132-44.

6. Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *The oncologist*. 2014;19(3):251-8.

7. Vuong HG, Ho ATN, Tran TTK, Capdevila J, Benekli M, Nakazawa T, et al. Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head & neck*. 2019;41(8):2823-9.

8. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4714-9.

9. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *European Journal of Endocrinology, Supplement*. 2011;165(2):315-22.

10. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1675-84.

11. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

systematic literature review. Thyroid: official journal of the American Thyroid Association. 2013;23(4):392-407.

Excluído por tipo de publicação (n = 2)

1. Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, et al. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. Health technology assessment (Winchester, England). 2020;24(2):1-180.

2. Nair A, Lemery SJ, Yang J, Marathe A, Zhao L, Zhao H, et al. FDA Approval Summary: Lenvatinib for Progressive, Radio-iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. 2015;21(23):5205-8.

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

APÊNDICE 4 – Risco de viés dos estudos incluídos

O estudo DECISION apresentou baixo risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.0 para todos os desfechos, uma vez que não foram encontradas limitações metodológicas ou outras fontes de vieses que pudessem comprometer a confiabilidade dos resultados. Por sua vez, o estudo SELECT foi julgado com ‘algumas preocupações’ para todos os desfechos devido ao domínio relacionado à randomização; embora este processo tenha sido bem descrito no estudo, algumas características basais dos participantes não foram semelhantes, destacando-se a proporção de pacientes com metástases e que receberam tratamento prévio, bem como o tempo de diagnóstico até a randomização. Por fim, o estudo de Zheng 2021 ²⁵ apresentou um alto risco de viés global, também por conta do primeiro domínio; porém, neste caso, não ficou claro como o processo de randomização foi conduzido e algumas características basais foram divergentes entre os grupos (ex: proporção de metástases e status de refratariedade a radiiodoterapia). Detalhes dos resultados da avaliação do risco de viés podem ser consultados no quadro a seguir.

Quadro A4. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
DECISION	SG / SLP	+	+	+	+	+	+
	TRO	+	+	+	+	+	+
	PEA	+	+	+	+	+	+
SELECT	SG / SLP	!	+	+	+	+	!
	TRO	!	+	+	+	+	!
	PEA	!	+	+	+	+	!
Zheng, 2021	SLP	-	+	+	+	+	-
	TRO	-	+	+	+	+	-
	PEA	-	+	+	+	+	-

LEGENDA: D1: domínio relativo a vieses do processo de randomização, D2: domínio relativo a vieses de desvios da intervenção, D3: domínio relativo a vieses de dados incompletos, D4: domínio relativo a vieses de mensuração do desfecho, D5: domínio relativo a vieses de reporte de resultado; PEA: pacientes com eventos adversos (graves e gerais); SG: sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TRO: teste de resposta objetiva.

Fonte: Elaboração própria.

 , baixo risco;
  Algumas preocupações (*some concerns*);
  alto risco

APÊNDICE 5 – Qualidade metodológica das revisões sistemáticas

A maioria das revisões sistemáticas apresentou qualidade geral 'baixa' ou 'criticamente baixa' (n= 7/9) pela ferramenta AMSTAR-2 ^{26-29,31,32}. De maneira geral, os estudos apresentaram falhas metodológicas importantes, destacando-se principalmente: (i) ausência de protocolo de pesquisa registrado *a priori*; (ii) ausência de reporte da lista dos estudos excluídos na etapa da elegibilidade; (iii) ausência de descrição clara dos critérios de elegibilidade; (iv) risco de viés dos estudos incluídos não considerados para a interpretação dos resultados (ou até mesmo ausência de tal análise); (v) ausência da avaliação do viés de publicação; (vi) combinação de estudos primários com desenhos metodológicos diferentes nas meta-análises. Apenas uma meta-análise foi considerada de qualidade 'moderada' por apresentar algumas limitações ³³ e uma apresentou qualidade 'alta', mas não realizou síntese quantitativa por meta-análise ³⁴. Detalhes sobre esta avaliação podem ser consultados no quadro a seguir.

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

Quadro A5. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	PERGUNTAS																Qualidade geral
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	
Klein, 2015	N	N	N	S	S	S	N	P	N	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Kawalec, 2016	N	N	N	S	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Fleeman, 2019	S	S	S	S	S	S	N	P	S	S	NA	NA	S	S	S	S	Alta
Yu, 2019	N	N	S	S	N	S	N	S	P	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Feng, 2020	N	N	S	N	S	S	N	S	N	N	S	N	N	S	N	S	Criticamente baixa
Oba, 2020	N	N	S	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Tsoli, 2020	S	N	N	S	S	S	N	P	S	S	S	N	S	S	S	S	Baixa
Yan, 2021	S	N	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	N	S	Criticamente baixa
Ji, 2022	N	S	S	S	S	S	N	S	S	S	S	N	N	N	N	S	Moderada

LEGENDA: S – Sim, N – Não, NA – não se aplica, P – Parcial.

1- As questões de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluíram os componentes do PICO? 2- O relatório da revisão continha uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo? 3- Os autores da revisão explicaram sua seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão? 4- Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura? 5- Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata? 6- Os autores da revisão realizaram extração de dados em duplicata? 7- Os autores da revisão forneceram uma lista dos estudos excluídos e justificaram as exclusões? 8- Os autores da revisão descreveram os estudos incluídos com detalhes adequados? 9- Os autores da revisão utilizaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão? 10- Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento dos estudos incluídos na revisão? 11- Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão utilizaram métodos apropriados para combinação estatística dos resultados? 12- Se uma meta-análise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial de RoB em estudos individuais sobre os resultados da meta-análise ou síntese de outras evidências? 13- Os autores da revisão explicaram o RoB em estudos individuais ao interpretar/discutir os resultados da revisão? 14- Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão? 15- Se realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés do estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão? 16- Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesse, incluindo qualquer financiamento que receberam para conduzir a revisão?

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 6 – Resultados detalhados dos desfechos avaliados

Ensaio clínico randomizado

De modo a facilitar a compreensão dos dados trazidos pelos ECR incluídos neste PTC, os resultados estão apresentados segundo os desfechos de interesse. Reitera-se que nenhum estudo incluiu o desfecho de qualidade de vida. Adicionalmente, a publicação de Robinson 2016 ²¹, referente ao estudo SELECT, foi incluída apesar de repetir os resultados de SLP do estudo pivotal ²²; porém dados adicionais sobre redução do tamanho dos tumores foram apresentados (desfecho não contemplado no PICOS). Os autores identificaram redução significativa do tamanho do tumor entre os pacientes que receberam lenvatinibe em relação aos que receberam placebo após cerca de 17 meses de acompanhamento: pulmão (-45,9% vs 2,7%, p=0,001), fígado (-35,6% vs 5,1%, p=0,001), linfonodo (-47,5% vs -2,9%, p=0,0001) e metástases ósseas (-10,7% vs 6,5%, p=0,01).

1) SOBREVIDA GLOBAL

Conforme destacado na tabela a seguir, os estudos pivotais não identificaram diferenças neste desfecho entre os ativos e o placebo, devido ao tempo relativamente curto de acompanhamento dos estudos. Porém, considerando análise post-hoc de Tahara 2021 referente ao estudo SELECT, para o subgrupo de participantes que apresentou metástase de pulmão ≥ 1.0 cm, a SG foi maior no grupo lenvatinibe em relação ao placebo (HR 0,63 (IC 95% 0,47-0,85), p= 0,0025) ¹⁹. Os autores desta publicação explicam ainda que a SG na população total não apresentou diferença significativa entre o tratamento com lenvatinibe e o placebo devido à potencial confusão atribuída à fase *open label*, uma vez que 88% (n= 115) dos pacientes do braço placebo haviam recebido o lenvatinibe até a data de corte desta análise (setembro de 2016).

Paralelamente, a publicação de Brose 2017, também referente ao estudo SELECT identificou uma SG significativamente superior no grupo lenvatinibe em relação ao placebo nos pacientes com mais de 65 anos de idade ¹⁴. Curiosamente, a publicação de Wirth 2018, referente a este mesmo estudo, concluiu que, embora a hipertensão seja um evento adverso clinicamente significativo que justifica o monitoramento e o gerenciamento, a ocorrência de tal evento esteve significativamente correlacionado a melhores resultados de SG, provavelmente devido à inibição mais potente da proteína VEGFR2 por envolver a interrupção da sinalização de sobrevivência de células endoteliais, que pode levar a apoptose. Contudo, os autores reforçam sobre a dificuldade de interpretação dos resultados considerando que uma parcela da população apresentava hipertensão de base (56% tanto no grupo intervenção quanto no grupo placebo) ²⁰.

Demais detalhes sobre os resultados referentes a este desfecho estão descritos na tabela a seguir.

Tabela A1. Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho sobrevida global

Estudo	Publicação	Ativo	Avaliação, em meses - mediana (intervalo)	Mediana (IC 95%) meses grupo ATIVO	Mediana (IC 95%) meses grupo PLACEBO	HR (IC 95%)
DECISION	Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 (0,03–33,2)	NA	NA	0,80 (0,54–1,19)
	Schlumberger, 2015 (P)		17,1 (16-17,6)	NA	NA	0,62 (0,40–1,00)
	Brose, 2017		17,1 (16-17,6)	NA	NA	≤ 65 anos: 0,978 (0,577-1,656) > 65 anos: 0,53 (0,31-0,91)
SELECT	Wirth, 2018 ^a	Lenvatinibe	NR	1) NE 2) 21,7 (15,7-NE) HR = 0,43 (IC 95% 0,27-0,69)	NR	NR
	Tahara, 2021 ^b		NR	1) NR 2) 43,2 (31,5-49,25) 3) 44,7 (34,7-NE)	1) NR 2) 34 (20,3-41,7) 3) 33,1 (18,1-385,6)	1) 0,87 (0,66 - 1,15) 2) 0,76 (0,57-1,01) 3) 0,63 (0,47-0,85)
-	Zheng, 2021	Lenvatinibe	Em torno de 18 meses	NR	NR	0,84 (0,39-1,93)

LEGENDA: HR - *hazard ratio*, IC - intervalo de confiança, NA - não alcançado, NE - não estimável, NR – não reportado; P – estudo pivotal. Os resultados com significância estatística estão marcados em **negrito**.

NOTA: ^a Wirth, 2018 - subgrupos: 1) população que apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 190/261); 2) população que não apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 71/261). ^b Tahara, 2021 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentou metástase de pulmão ≥1.0 cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

Fonte: Elaboração própria (de acordo com os resultados reportados nos estudos).

Destaca-se ainda o estudo de Tremblay 2016 que comparou indiretamente o sorafenibe e o lenvatinibe com base nos resultados dos ensaios clínicos DECISION e SELECT ⁶⁹. Tal estudo não foi incluído neste PTC por não atender aos critérios de elegibilidade, uma vez que não se trata de um ECR ou revisão sistemática. Os autores não identificaram diferenças estatísticas entre os medicamentos em termos de SG (HR 0,73 (IC 95% 0,40-1,35)).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

2) SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

Todos os estudos considerados neste PTC, incluindo as análises de subgrupo e post-hoc, revelaram que os ativos, tanto sorafenibe quanto lenvatinibe, proporcionaram uma sobrevida livre de progressão (SLP) significativamente superior em relação ao placebo. O estudo DECISION identificou que a SLP do grupo que recebeu o sorafenibe foi 5 meses superior em relação ao placebo, enquanto a análise mais atual do estudo SELECT que reportou o desfecho para a população total ¹⁵, identificou uma SLP de 15,7 meses superior no grupo que recebeu lenvatinibe em relação ao placebo.

Conforme reportado na seção sobre o desfecho de SG, o estudo de Wirth 2018 revelou que pacientes que desenvolveram hipertensão apresentaram uma SLP significativamente superior em relação aos que não apresentaram ²⁰. A publicação de Brose 2017, também referente ao estudo SELECT, identificou melhora da SLP no grupo lenvatinibe independente da faixa etária dos pacientes ¹⁴. Adicionalmente, o estudo de Tahara 2019 revelou que o lenvatinibe proporcionou maior SLP independente da duração de interrupção do tratamento; no entanto, aqueles com interrupções de dose mais curtas tiveram uma magnitude maior de benefício *versus* aqueles com interrupções mais longas ¹⁶. Detalhes a respeito deste desfecho podem ser consultadas na tabela a seguir.

Paralelamente, o estudo de Tremblay 2016 identificou que o lenvatinibe foi superior ao sorafenibe em termos de SLP (HR 0,33 (IC 95% 0,20-0,53) ⁶⁹. Contudo, conforme mencionado na seção anterior, tal estudo não atendeu aos critérios de elegibilidade da presente revisão sistemática.

Tabela A2. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão

Estudo	Publicação	Ativo	Avaliação, em meses - mediana (intervalo)	Mediana (IC 95%) meses grupo ATIVO	Mediana (IC 95%) meses grupo PLACEBO	HR (IC 95%)
DECISION	Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 (0,03–33,2)	10,8 (NR)	5,8 (NR)	0,59 (0,45–0,76)
	Schlumberger, 2015 (P)		17,1 (16-17,6)	18,3 (15,1–NE)	3,6 (2,2-3,7)	0,21 (0,14-0,31) ^a
	Brose, 2017		17,1 (16-17,6)	≤ 65 anos: 20,2 (14,8-NE) > 65 anos: 16,7 (11-NE)	≤ 65 anos: 3,2 (1,9-3,7) > 65 anos: 3,7 (3,5-5,4)	≤ 65 anos: 0,19 (0,13-0,27) > 65 anos: 0,27 (0,17 - 0,43)
	Kiyota, 2017 ^b		17,1 (16-17,6)	1) NE (14,8-NE) 2) 16,5 (12,8–NE) 3) 18,7 (10,7-NE)	1) 3,7 (2,2-5,3) 2) 3,7 (1,9–5,4) 3) 3,6 (1,9-5,5)	1) 0,21 (0,15-0,29) 2) 0,24 (0,16-0,36) 3) 0,22 (0,10-0,48)
SELECT	Gianoukakis, 2018 ^c	Lenvatinibe	Em torno de 30 meses	1) 19,4 (14,8-29,3) 2) 33,1 (27,8–44,6) 3) 7,9 (5,8-10,7)	1) 3,7 (3,5-5,4)	1) 0,24 (0,17–0,35) 2) NR 3) NR
	Wirth, 2018 ^d		NR	1) 18,8 (16,5-NE) 2) 12,9 (7,4-NE) HR = 0,59 (IC 95% 0,39-0,88)	NR	NR
	Tahara, 2019 ^e		17,1 (16-17,6)	1) 12,8 (9,3-16,5) 2) NA	3,6 (2,2-3,7) - idem pivotal	1) 0,31 (0,22-0,43) 2) 0,14 (0,09- 0,20)
	Tahara, 2021 ^f		NR	1) NR 2) 18,7 (NR) 3) 20,2 (16,4 - NE)	1) NR 2) 3,6 (NR) 3) 3,7 (2,1 - 3,8)	1) NR 2) 0,2 (0,15-0,27) 3) 0,20 (0,15-0,28)
	Zheng, 2021	Lenvatinibe	Em torno de 18 meses	23,9 (12,9-NE)	3,7 (1,9-5,6)	0,16 (0,10-0,26)

Legenda: HR - *hazard ratio*, IC - intervalo de confiança, NA - não alcançado, NE - não estimável, NR – não reportado; P – estudo pivotal. Os resultados com significância estatística estão marcados em **negrito**.

NOTA: ^a IC do HR expresso em 99%; ^b Kiyota 2017 - subgrupos: 1) *no RAI uptake*: pacientes com uma ou mais lesões mensuráveis que não demonstraram captação de radioiodoterapia (RAI) em nenhuma varredura; 2) *disease progression despite RAI avidity*: pacientes com lesões mensuráveis que progrediram dentro de 12 meses após a terapia com radioiodoterapia; 3) *extensive RAI exposure*: pacientes que receberam uma atividade cumulativa de RAI > 600mci (22 GBQ), com o último tratamento administrado em menos de seis meses antes da entrada do estudo; ^c Gianoukakis, 2018 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou resposta completa ou parcial (157/261, 60,2%); 3) população que não apresentou resposta completa ou parcial (o HR referente foi expresso com IC de 99%); ^d Wirth, 2018 - subgrupos: 1) população que apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 190/261); 2) população que não apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 71/261); ^e Tahara, 2019 - subgrupos: 1) população que realizou interrupção longa do tratamento (>10% da duração total do tratamento), n= 127/261; 2) população que realizou interrupção curta do tratamento (<10% da duração total do tratamento), n= 134/261; ^f Tahara, 2021 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentava qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentava metástase de pulmão ≥ 1.0 cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

Fonte: Elaboração própria (de acordo com os resultados reportados nos estudos).

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

3) TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA

Os estudos pivotais dos 3 ECR incluídos neste PTC revelaram maior taxa de resposta objetiva (TRO) dos participantes que receberam o ativo (sorafenibe ou lenvatinibe) em relação ao placebo. Contudo, as análises de subgrupo do estudo SELECT falharam em mencionar os parâmetros estatísticos acerca deste desfecho, com exceção de Brose 2017, o qual apontou melhor TRO no grupo lenvatinibe independente da faixa etária¹⁴. Detalhes destes resultados estão apresentados na tabela a seguir.

Relatório preliminar

Tabela A3. Resultados para o desfecho taxa de resposta objetiva

Estudo	Publicação	Ativo	Avaliação, em meses - mediana (intervalo)	n/N no grupo (%) grupo ATIVO	n/N no grupo (%) grupo PLACEBO	Medida de efeito
DECISION	Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 meses (0,03–33,2)	24/196 (12,2)	1/201 (0,5)	p<0,0001
	Schlumberger, 2015 (P)		17,1 (16-17,6)	169/261 (64,8)	2/131 (1,5)	OR 28,87 (IC 95% 12,46–66,86), p<0,001
	Brose, 2017		17,1 (16-17,6)	≤65 anos: 111/155 (72,0) >65 anos: 58/106 (55)	NR	≤65 anos: OR: 45,7 (IC 95% 14,8-141,0), p<0,001 >65 anos 16,8 (IC 95% 4,7 - 60,0), p=0,0038
	Kiyota, 2017 ^a		17,1 (16-17,6)	1) 125/174 (71,8) 2) 93/155 (60,0) 3) 28/50 (56,0)	1) 2/101 (2,0) 2) 1/80 (1,3) 3) 0	NR
SELECT		Lenvatinibe		1) 157/261 (60)		
	Gianoukakis, 2018 ^b		NR	2) NR 3) NR	1) 3/131 (2,3)	NR
	Wirth, 2018 ^c		NR	1) 131/190 (69) 2) 40/71 (56) OR 1,72 (IC 95% 0,98-3,01)	NR	NR
	Tahara, 2019 ^d		17,1 (16-17,6)	1) 67/127 (52,8) 2) 102/134 (76,1)	NR	NR
	Zheng, 2021	Lenvatinibe	Em torno de 18 meses	72/103 (69,9)	0	p< 0,0001

Legenda: IC - intervalo de confiança, OR: *odds ratio*, NR – não reportado; P – estudo pivotal. Os resultados com significância estatística estão marcados em **negrito**.

NOTA: ^a Kiyota 2017 - subgrupos: 1) *no RAI uptake*: pacientes com uma ou mais lesões mensuráveis que não demonstraram captação de radioiodoterapia (RAI) em nenhuma varredura; 2) *disease progression despite RAI avidity*: pacientes com lesões mensuráveis que progrediram dentro de 12 meses após a terapia com radioiodoterapia; 3) *extensive RAI exposure*: pacientes que receberam uma atividade cumulativa de RAI > 600mci (22 GBQ), com o último tratamento administrado em menos de seis meses antes da entrada do estudo; ^b Gianoukakis, 2018 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou resposta completa ou parcial (157/261, 60,2%); 3) população que não apresentou resposta completa ou parcial (O HR referente foi expresso com IC de 99%); ^c Wirth, 2018 - subgrupos: 1) população que apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 190/261); 2) população que não apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 71/261); ^d Tahara, 2019 - subgrupos: 1) população que realizou interrupção longa do tratamento (>10% da duração total do tratamento), n= 127/261; 2) população que realizou interrupção curta do tratamento (<10% da duração total do tratamento), n= 134/261. Fonte: Elaboração própria (de acordo com os resultados reportados nos estudos).

Relatório preliminar

Este documento é uma versão preliminar e poderá sofrer alteração após a consulta pública

4) EVENTOS ADVERSOS

De maneira geral, os estudos incluídos revelaram taxas de eventos adversos graves e gerais aparentemente maiores no grupo intervenção em relação ao grupo placebo. Contudo, os estudos falharam em reportar parâmetros estatísticos, como por exemplo os valores de p. Adicionalmente, praticamente todos os participantes do grupo ativo tiveram algum evento adverso. Dentre elas, destacam-se especialmente a hipertensão, síndrome mão-pé, perda de peso, diarreia, *rash* cutâneo e fadiga. Tais eventos ocorreram em mais de 40% dos pacientes que receberam lenvatinibe ou sorafenibe. Porém, a maioria dos eventos adversos foi considerada de grau 1 ou 2.

A publicação de Worden, 2015²³, referente ao estudo DECISION, traz os mesmos dados de segurança em relação ao pivotal. Todavia, este estudo detalha os eventos adversos por ciclo de tratamento. De maneira geral, a incidência de eventos adversos foi mais alta nos ciclos 1 ou 2 e depois tendeu a queda. A gravidade da síndrome mão-pé e da erupção cutânea/descamação, um dos eventos mais prevalentes em pacientes que recebem sorafenibe, diminuiu ao longo do tempo. Apenas a perda de peso tendeu a aumentar a gravidade (do grau 1 ao 2) ao longo do tempo. Os eventos adversos eram principalmente de grau 1 ou 2 e geralmente manejáveis com interrupções e/ou reduções da dose do medicamento, situações que ocorreram predominantemente nos primeiros ciclos.

Ressalta-se ainda que a publicação de Haddad 2017, referente ao estudo SELECT, revelou que a SG dos pacientes que receberam lenvatinibe esteve significativamente associada à diarreia (evento vs não evento: HR: 0,55; IC 95%: 0,33-0,92; p = 0,023); adicionalmente, para os pacientes que não tiveram diarreia a SG mediana foi de 17,1 meses (IC 95%: 10,8-22,1)¹⁷.

Vale destacar que a proporção de pacientes que descontinuaram o tratamento por eventos adversos foi aparentemente superior no grupo de participantes que recebeu o ativo em relação ao placebo, atingindo taxas superiores a 14% nos estudos pivotais do DECISION (14,9% vs 2,4%) e SELECT (14,2% vs 2,3%). No estudo de Zheng 2018²⁵, a taxa de descontinuação por eventos adversos também foi superior no grupo intervenção (9,7% vs 6,3%). Contudo, assim como os demais desfechos de segurança, os estudos não trouxeram parâmetros que pudessem confirmar a significância estatística destes eventos entre os grupos. Detalhes sobre os eventos adversos gerais e graves estão descritos na tabela a seguir.

Tabela A4. Eventos adversos gerais e graves dos ensaios clínicos randomizados incluídos

Estudo	Publicação	Ativo	Avaliação, em meses - mediana (intervalo)	Eventos adversos gerais		Eventos adversos graves		
				n/N no grupo (%) grupo ATIVO	n/N no grupo (%) grupo PLACEBO	n/N no grupo (%) grupo ATIVO	n/N no grupo (%) grupo PLACEBO	
DECISION	Brose, 2014 (P)	Sorafenibe	16,2 meses (0,03–33,2)	204/207 (98,6)	183/209 (87,6)	77/207 (37,2)	55/209 (26,3)	
	Schlumberger, 2015 (P)		17,1 (16-17,6)	254/261 (97,3)	78/131 (59,5)	79/261 (30,3)	8/131 (6,1)	
SELECT	Brose, 2017	Lenvatinibe	17,1 (16-17,6)	≤ 65 anos: 149/155 (96,1)	≤ 65 anos: 47/81 (58,0)	≤ 65 anos: 75/155 (48,4)	≤ 65 anos: 18/81 (22,2)	
				> 65 anos: 105/106 (99,1)	> 65 anos: 31/50 (62,0)	> 65 anos: 58/106 (54,7)	> 65 anos: 13/50 (26,0)	
	Haddad, 2017		NR	261/261 (100)	118/131 (90)	NR	NR	
	Kiyota, 2017 ^a		17,1 (16-17,6)	1) 168/174 (96,6) 2) 150/155 (96,8) 3) 49/50 (98)	1) 59/101(58,4) 2) 42/80 (53,3) 3) 8/23 (34,8)		1) 44,3% 2) 54,2% 3) 58%	
			Tahara, 2019 ^b	17,1 (16-17,6)	1) 126/127 (99,2) 2) 13/134 (100,0)	NR	NR	NR
					Tahara, 2021 ^c	NR	1) 164/261 (62,8) 2) NR 3) NR	1) 34/131 (26,2) 2) NR 3) NR
	Zheng, 2021		Lenvatinibe	Em torno de 18 meses			103/103 (100)	47/48 (97,9)

LEGENDA: NR – não reportado.

NOTA: ^a Kiyota 2017 - subgrupos: 1) *no RAI uptake*: pacientes com uma ou mais lesões mensuráveis que não demonstraram captação de radioiodoterapia (RAI) em nenhuma varredura; 2) *disease progression despite RAI avidity*: pacientes com lesões mensuráveis que progrediram dentro de 12 meses após a terapia com radioiodoterapia; 3) *extensive RAI exposure*: pacientes que receberam uma atividade cumulativa de RAI > 600mci (22 GBQ), com o último tratamento administrado em menos de seis meses antes da entrada do estudo; ^b Tahara, 2019 - subgrupos: 1) população que realizou interrupção longa do tratamento (>10% da duração total do tratamento), n= 127/261; 2) população que realizou interrupção curta do tratamento (<10% da duração total do tratamento), n= 134/261; ^c Tahara, 2021 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentava qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentava metástase de pulmão ≥1.0 cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

Fonte: Elaboração própria (de acordo com os resultados reportados nos estudos).

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados

Conforme destacado na seção de avaliação da qualidade metodológica, apenas duas revisões sistemáticas foram consideradas de qualidade ALTA ou MODERADA. A revisão de Fleeman 2019, de qualidade alta, não contemplou análise quantitativa por meio de meta-análise. Foram incluídos 21 estudos referentes ao sorafenibe, sendo 13 revisões, 7 estudos observacionais e um ECR (DECISION) e 14 relacionados ao lenvatinibe, sendo 11 revisões, 2 estudos observacionais e um ECR (SELECT). Os autores concluíram que o lenvatinibe e sorafenibe são mais eficazes que o placebo; contudo incertezas existem acerca do impacto da sobrevida global e da qualidade de vida. Os autores ainda ressaltaram que estes ativos não puderam ser comparados entre si por meio de análises indiretas, devido às diferenças quanto as características dos estudos e da população existentes entre os dois *trials* e à evidência de que os resultados não eram comparáveis, a partir da análise do banco de dados. Contudo, detalhes acerca dessa conclusão não foram exploradas (SELECT e DECISION) ³⁴.

Por sua vez, o estudo de Ji 2022, de qualidade metodológica MODERADA, realizou uma meta-análise indireta comparando os seguintes ativos, os quais tiveram como comparadores comuns o placebo: apatinibe, cabozantinibe, anlotinibe, pazopanibe, sorafenibe, sorafenibe + everolimus, donafenibe, nintedanibe, vandetanib, lenvatinibe dose usual (24mg/d) e lenvatinibe dose baixa (18mg). Reitera-se que tais medicamentos não estão atualmente disponíveis no SUS. Os autores concluíram que o lenvatinibe e o apatinibe foram os medicamentos mais eficazes em termos de SLP e SG, respectivamente, se comparados às demais drogas testadas. Contudo, estes ativos estiveram associados a maiores taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior ³³. Detalhes dos resultados deste estudo estão descritos na tabela a seguir.

Tabela A5. Principais resultados da meta-análise em rede de Ji 2022

Sobrevida global		Sobrevida livre de progressão		Eventos adversos graves	
HR (IC 95%)	SUCRA	HR (IC 95%)	SUCRA	HR (IC 95%)	SUCRA
Lenvatinibe vs sorafenibe: 0,84 (0,48-1,47)	Lenvatinibe: 0,65 Sorafenibe: 0,44	Lenvatinibe vs sorafenibe: 0,33 (0,23-0,48) Lenvatinibe vs placebo: 0,19 (0,15-0,25) Sorafenibe vs placebo: 0,59 (0,45-0,77) Lenvatinibe baixa dose vs sorafenibe: 0,47 (0,23-1) Lenvatinibe baixa dose vs placebo: 0,28 (0,14-0,56)	Lenvatinibe: 0,88 Lenvatinibe baixa dose: 0,64 Sorafenibe: 0,27	Lenvatinibe vs sorafenibe: 7,09 (3,66-14,22) Lenvatinibe vs placebo: 29,67 (17,81-51,91) Sorafenibe vs placebo: 4,19 (2,79-6,37) Lenvatinibe baixa dose vs sorafenibe: 5,96 (2,34-15,37) Lenvatinibe baixa dose vs placebo: 24,97 (10,90-58,91)	Lenvatinibe: 0,93 Lenvatinibe baixa dose: 0,86 Sorafenibe: 0,41
CONCLUSÃO: As análises não revelaram diferenças estatísticas entre os comparadores testados. O apatinibe e o lenvatinibe representaram os melhores tratamentos para este desfecho, ficando em primeiro e em segundo lugar no ranqueamento, respectivamente. Já o sorafenibe ficou em quarto lugar.		CONCLUSÃO: O lenvatinibe mostrou os SLP mais favorável (mediana, 20,2 meses e IC 95% 16,7-NE), com diferenças significativas se comparado ao sorafenibe e placebo (inclusive em baixa dose quando comparado ao placebo). O sorafenibe foi superior ao placebo para este desfecho também. No ranqueamento global o lenvatinibe em dose padrão (24mg) foi a melhor opção e o sorafenibe ficou em sétimo lugar.		CONCLUSÃO: O lenvatinibe esteve associado a maiores taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior, estando em primeiro lugar no ranqueamento, representando a droga menos segura em relação às demais. O lenvatinibe em baixa dose (18mg) ficou em segundo lugar, enquanto o sorafenibe ficou em quinto lugar no ranqueamento deste desfecho.	

LEGENDA: HR - hazard ratio; IC - intervalo de confiança; SUCRA: Surface Under the Cumulative Ranking Curve. Os resultados com significância estatística estão marcados em **negrito**.

APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

Recurso	Descrição	Valor unitário	Valor por ciclo	Fonte
Sorafenibe 200mg	Uso diário, contínuo, ciclos 30 dias. Dose diária 800mg, 2 cápsulas de 200 mg, 2 vezes ao dia	R\$ 91,90	R\$11.028,00	BPS/SIASG
Lenvatinibe 10mg	A dose diária recomendada de lenvatinibe é de 24 mg (duas cápsulas de 10 mg e uma cápsula de 4 mg) uma vez ao dia.	R\$ 214,63	R\$12.877,80	BPS/SIASG
Lenvatinibe 4mg		R\$ 87,12	R\$2.613,60	BPS/SIASG
Melhor tratamento de suporte	03.01.14.001-4 - Atendimento de paciente em cuidados paliativos	R\$ 0,00	R\$0,00	SIGTAP/DATASUS
	03.02.02.001-2 - Atendimento fisioterapêutico de paciente com cuidados paliativos	R\$ 6,35	R\$63,50	SIGTAP/DATASUS
	03.03.13.006-7 - Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	R\$ 71,65	R\$752,33	SIGTAP/DATASUS
	03.04.10.002-1 tratamento clínico de paciente oncológico	R\$ 367,44	R\$2.939,52	SIGTAP/DATASUS
Eventos adversos grau \geq 3	03.04.10.001-3 tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	R\$ 45,93	Sorafenibe: R\$ 68,34 ^a	SIGTAP/DATASUS
			Lenvatinibe: R\$ 55,67 ^a	
Monitoramento ^b	03.01.01.007-2 - consulta médica em atenção especializada	R\$ 10,00	R\$3,33	SIGTAP/DATASUS
	02.02.02.038-0 - hemograma completo	R\$ 4,11	R\$1,37	SIGTAP/DATASUS
	02.02.02.002-9 - contagem de plaquetas	R\$ 2,73	R\$0,91	SIGTAP/DATASUS
	02.02.02.013-4 - determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (TTP ativada)	R\$ 5,77	R\$1,92	SIGTAP/DATASUS
	02.02.02.014-2 - determinação de tempo e atividade da protrombina (TAP)	R\$ 2,73	R\$0,91	SIGTAP/DATASUS

	02.02.01.031-7 - dosagem de creatinina	R\$ 1,85	R\$0,62	SIGTAP/DATASUS
	02.02.01.061-9 dosagem de albumina	R\$ 1,40	R\$0,47	SIGTAP/DATASUS
	02.02.01.064-3 - dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO)	R\$ 2,01	R\$0,67	SIGTAP/DATASUS
	02.02.01.065-1 - dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP)	R\$ 2,01	R\$0,67	SIGTAP/DATASUS
	02.02.06.038-1 - dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	R\$ 11,60	R\$11,60	SIGTAP/DATASUS
	02.02.06.036-5 - dosagem de tireoglobulina	R\$ 15,35	R\$15,35	SIGTAP/DATASUS
	02.02.06.025-0 - dosagem de hormonio tireoestimulante (TSH)	R\$ 8,96	R\$8,96	SIGTAP/DATASUS
	02.08.03.004-2 - cintilografia p/ pesquisa do corpo inteiro	R\$ 338,70	R\$112,90	SIGTAP/DATASUS
	02.06.01.005-2 - tomografia computadorizada do pescoço	R\$ 86,75	R\$28,92	SIGTAP/DATASUS
	02.02.01.021-0 - dosagem de cálcio	R\$ 1,85	R\$1,85	SIGTAP/DATASUS
Custos pós-progressão	03.01.01.007-2 - consulta médica em atenção especializada	R\$ 15,35	R\$ 15,35	SIGTAP/DATASUS
	02.02.06.036-5 - dosagem de tireoglobulina	R\$ 11,60	R\$ 11,60	SIGTAP/DATASUS
	02.02.06.038-1 - dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	R\$ 8,96	R\$ 8,96	SIGTAP/DATASUS
	02.02.06.025-0 - dosagem de hormonio tireoestimulante (TSH)	R\$ 2.107,22	R\$ 2.107,22	SIGTAP/DATASUS
	02.06.01.009-5 - tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT)	R\$ 86,75	R\$ 86,75	SIGTAP/DATASUS
	02.06.01.005-2 - tomografia computadorizada do pescoço	R\$ 4,11	R\$ 4,11	SIGTAP/DATASUS
	02.02.02.038-0 - hemograma completo	R\$ 2,73	R\$ 2,73	SIGTAP/DATASUS
	02.02.02.002-9 - contagem de plaquetas	R\$ 15,35	R\$ 15,35	SIGTAP/DATASUS
	02.02.06.036-5 - dosagem de tireoglobulina	R\$ 11,60	R\$ 11,60	SIGTAP/DATASUS

	02.02.01.031-7 - dosagem de creatinina	R\$ 1,85	R\$0,62	SIGTAP/DATASUS
	02.02.01.061-9 dosagem de albumina	R\$ 1,40	R\$0,47	SIGTAP/DATASUS
	02.02.01.064-3 - dosagem de transaminase glutamico- oxalacetica (TGO)	R\$ 2,01	R\$0,67	SIGTAP/DATASUS
	02.02.01.065-1 - dosagem de transaminase glutamico- piruvica (TGP)	R\$ 2,01	R\$0,67	SIGTAP/DATASUS

Fonte: elaboração própria. **Notas:** *Consultas realizadas em novembro de 2023. ^aCusto do ciclo foi baseado nas porcentagens de eventos adversos graves dos estudos incluídos. ^b A proporção de exames foi estabelecida com o estudo do NICE.

Relatório preliminar

APÊNDICE 8 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida

Com base no teste AIC/BIC e na inspeção visual, para sorafenibe houve maior robustez ao utilizar a distribuição weibull para as curvas de SLP e SG, enquanto para o placebo selecionou-se a distribuição exponencial e weibull, respectivamente. Para lenvatinibe e seu respectivo placebo, foi selecionado as seguintes distribuições para SLP e SG: exponencial e exponencial, log normal e weibull, respectivamente. A avaliação do ajuste das curvas foi realizada por estatística AIC/BIC e os valores observados para cada extrapolação, está disposto na tabela a seguir:

Tabela A6. Parâmetros utilizados para a comparação de sorafenibe e placebo:

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Sorafenibe						
Lamba	0,0153	0,0031	-	0,0025	-	-
Gama	-	1,5647	-	1,6851	-	-
Média	-	-	3,6982	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,1872	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0826	-
Taxa	-	-	-	-	0,0068	-
mu	-	-	-	-	-	3,7500
sigma	-	-	-	-	-	0,1700
Q	-	-	-	-	-	4,0700
AIC	327,7519	322,3229	326,2225	323,4280	320,2054	323,3777
BIC	330,9669	328,7528	332,6524	329,8579	326,6353	333,0225
Placebo						
Lamba	0,0166	0,0017	-	0,0013	-	-
Gama	-	1,8164	-	1,9611	-	-
Média	-	-	3,4956	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,9925	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,1006	-
Taxa	-	-	-	-	0,0060	-
mu	-	-	-	-	-	3,5900
sigma	-	-	-	-	-	0,1360
Q	-	-	-	-	-	4,4100
AIC	360,2911	247,2738	350,3505	348,3980	346,5977	348,1014
BIC	363,5589	353,8095	356,8862	354,9337	353,1334	357,9050
Sobrevida Livre de Progressão						
Sorafenibe						
Lamba	0,0693	0,0429	-	0,0267	-	-
Gama	-	1,1936	-	1,5906	-	-

Média	-	-	2,2677	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,0345	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0302	-
Taxa	-	-	-	-	0,0562	-
mu	-	-	-	-	-	2,5170
sigma	-	-	-	-	-	0,9270
Q	-	-	-	-	-	0,6520
AIC	559,5800	557,9523	558,6255	559,2029	558,7222	559,6372
BIC	562,8981	564,5885	565,2617	565,8391	565,3584	569,5915
Placebo						
Lamba	0,1176	0,1090	-	0,0693	-	-
Gama	-	1,0344	-	1,5381	-	-
Média	-	-	1,7287	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,0537	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0115	-
Taxa	-	-	-	-	0,1105	-
mu	-	-	-	-	-	2,2489
sigma	-	-	-	-	-	0,9095
Q	-	-	-	-	-	1,2730
AIC	542,1659	544,0218	547,0651	548,6813	543,8054	545,8473
BIC	545,5034	550,6968	553,7402	555,3564	550,4805	555,8606

Fonte: elaboração própria.

Tabela A7. Parâmetros utilizados para a comparação de lenvatinibe e placebo:

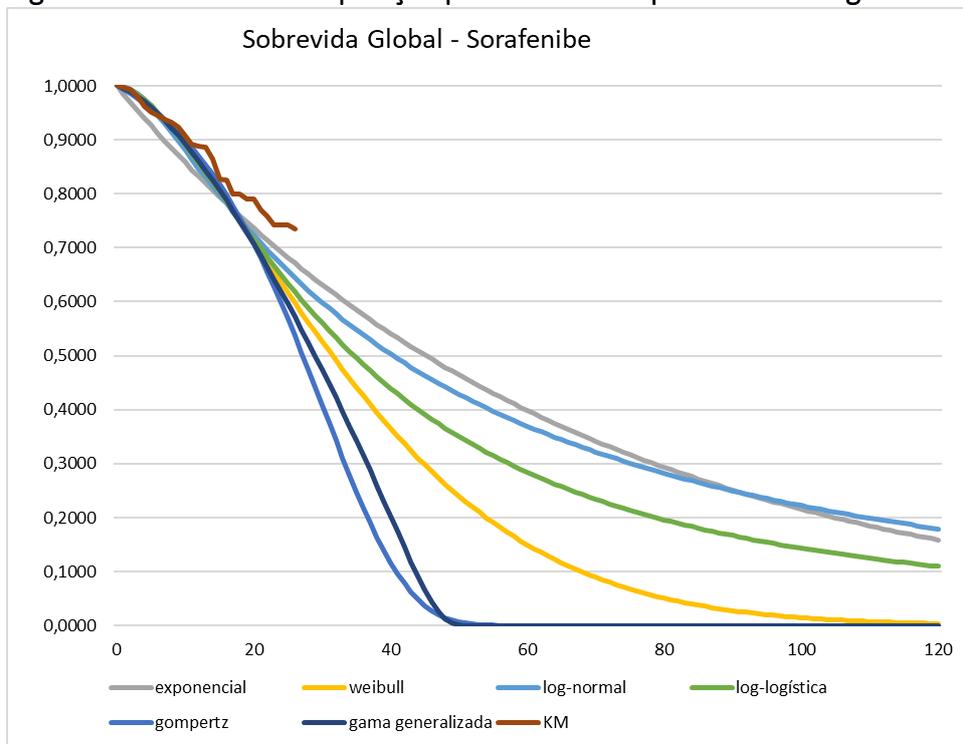
	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Lenvatinibe						
Lamba	0,0160	0,0119	-	0,0099	-	-
Gama	-	1,1063	-	1,2315	-	-
Média	-	-	3,7719	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,5875	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0342	-
Taxa	-	-	-	-	0,0141	-
mu	-	-	-	-	-	3,8895
sigma	-	-	-	-	-	0,3521
Q	-	-	-	-	-	2,7999
AIC	599,3515	600,6766	606,0968	602,9585	598,8443	601,1050
BIC	602,9160	607,8057	613,2259	610,0875	605,9733	611,7985
Placebo						
Lamba	0,0254	0,0094	-	0,0073	-	-
Gama	-	1,3648	-	1,5339	-	-
Média	-	-	3,2908	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,2316	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0592	-
Taxa	-	-	-	-	0,0151	-
mu	-	-	-	-	-	3,4900
sigma	-	-	-	-	-	0,3779
Q	-	-	-	-	-	2,2105
AIC	367,9839	365,7931	369,6583	366,7281	365,1921	367,3312
BIC	370,8591	371,5435	375,4086	372,4785	370,9425	375,9568
Sobrevida Livre de Progressão						
Lenvatinibe						
Lamba	0,0390	0,0435	-	0,0365	-	-

Gama	-	0,9582	-	1,1410	-	-
Média	-	-	2,9284	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,5238	-	-	-
Forma	-	-	-	-	-0,0040	-
Taxa	-	-	-	-	0,0402	-
mu	-	-	-	-	-	3,0280
sigma	-	-	-	-	-	1,4340
Q	-	-	-	-	-	0,2300
AIC	740,6709	742,4701	741,5106	1343,7220	742,4525	743,4168
BIC	744,2354	749,5991	748,6397	1351,9130	749,5815	754,1104
Placebo						
Lamba	0,1878	0,1990	-	0,1568	-	-
Gama	-	0,9702	-	1,5074	-	-
Média	-	-	1,2147	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,0788	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0053	-
Taxa	-	-	-	-	0,1834	-
mu	-	-	-	-	-	1,8894
sigma	-	-	-	-	-	0,9365
Q	-	-	-	-	-	1,5210
AIC	1316,0760	1317,7530	1334,3120	1343,7220	1317,9220	1317,1390
BIC	1320,1720	1325,9450	1342,5040	1351,9130	1326,1140	1329,4260

Fonte: elaboração própria.

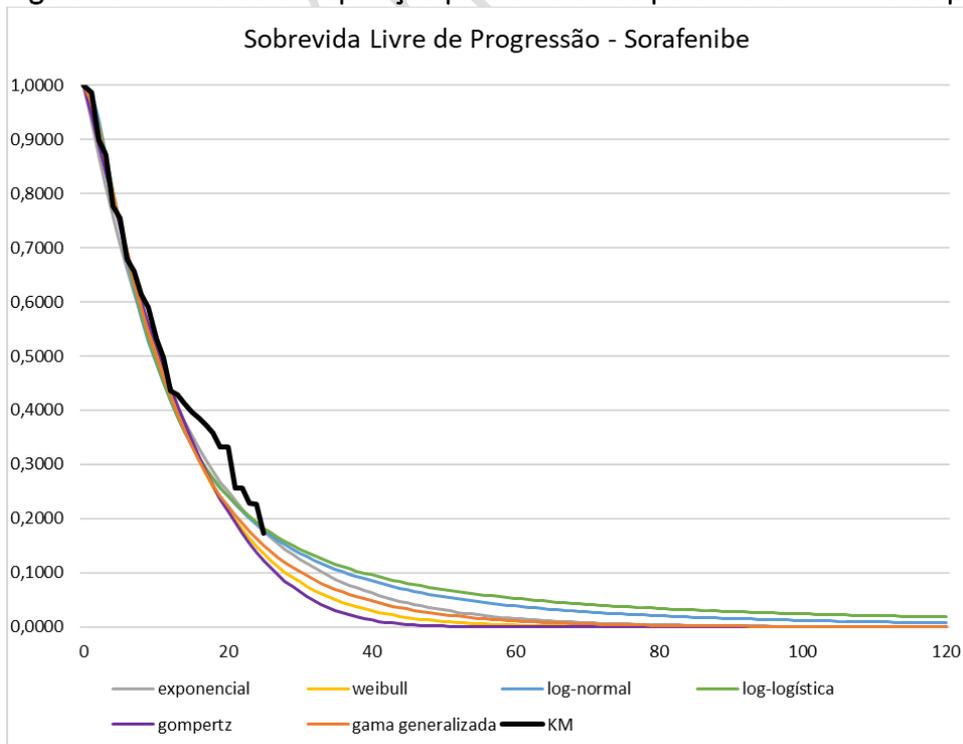
APÊNDICE 9 – Curvas de extrapolação para avaliação econômica

Figura A2. Curvas de extrapolação para sorafenibe para sobrevida global



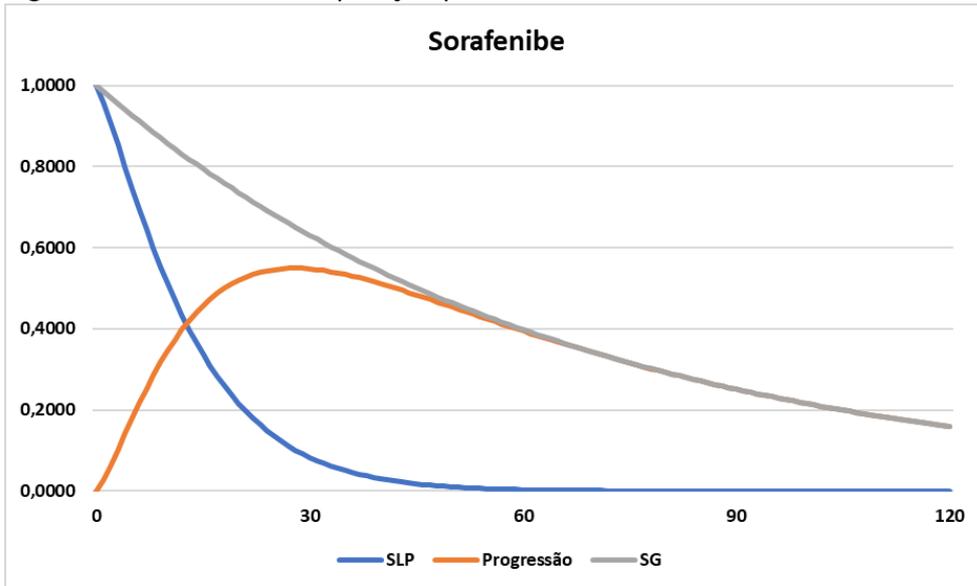
Fonte: elaboração própria.

Figura A3. Curvas de extrapolação para sorafenibe para sobrevida livre de progressão



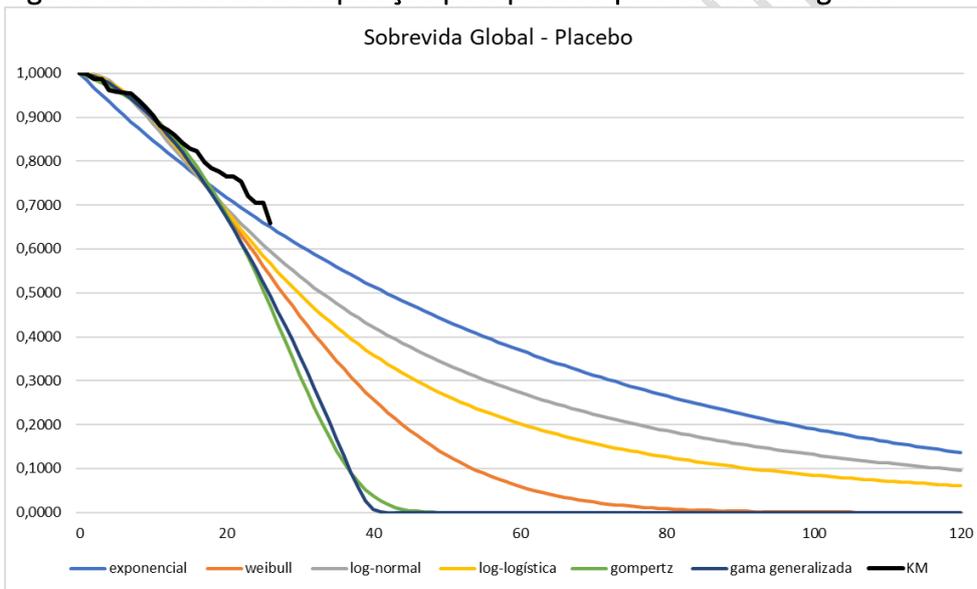
Fonte: elaboração própria.

Figura A4. Curvas de extrapolação para sorafenibe



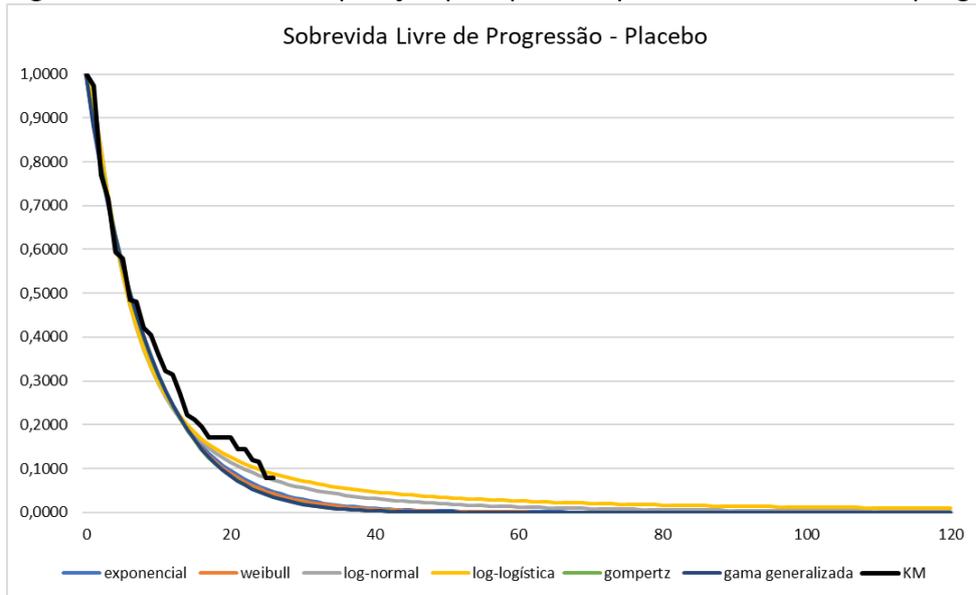
Fonte: elaboração própria.

Figura A5. Curvas de extrapolação para placebo para sobrevida global



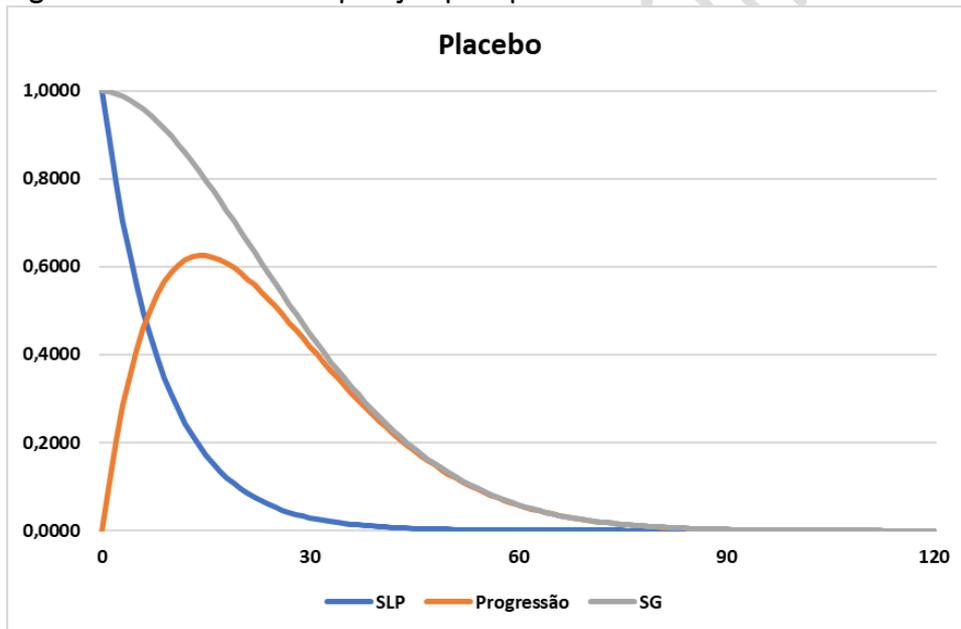
Fonte: elaboração própria.

Figura A6. Curvas de extrapolação para placebo para sobrevida livre de progressão



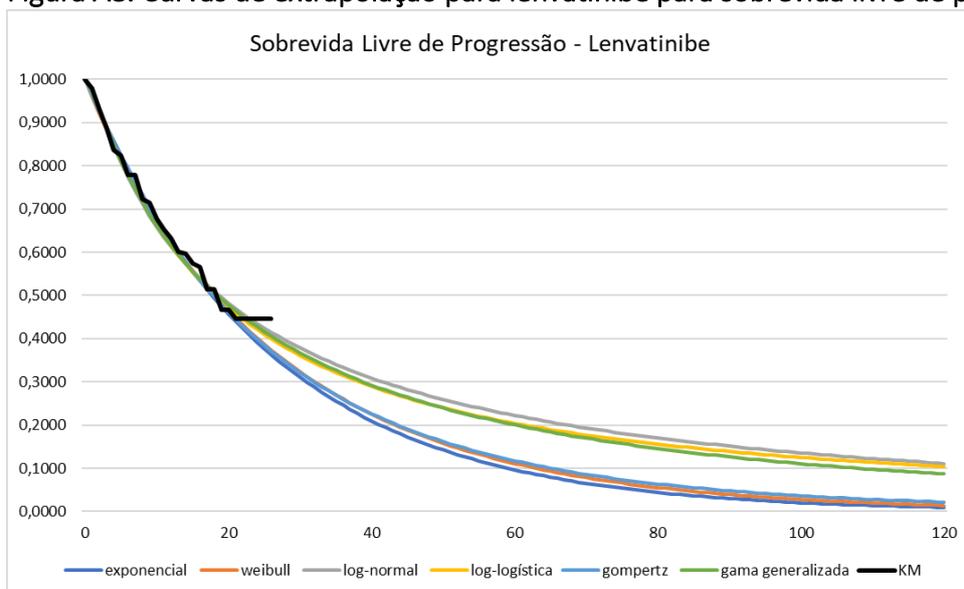
Fonte: elaboração própria.

Figura A7. Curvas de extrapolação para placebo



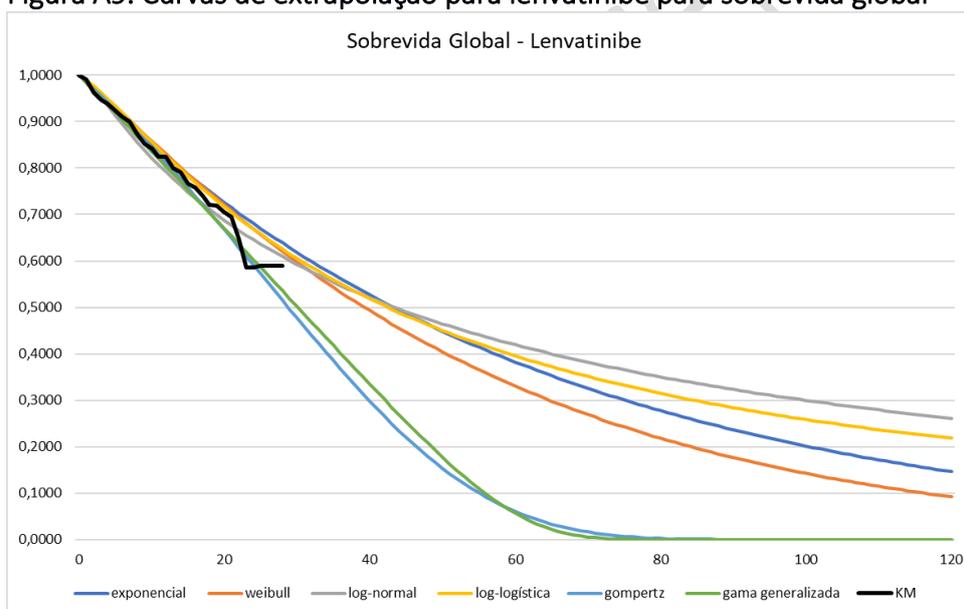
Fonte: elaboração própria.

Figura A8. Curvas de extrapolação para lenvatinibe para sobrevida livre de progressão



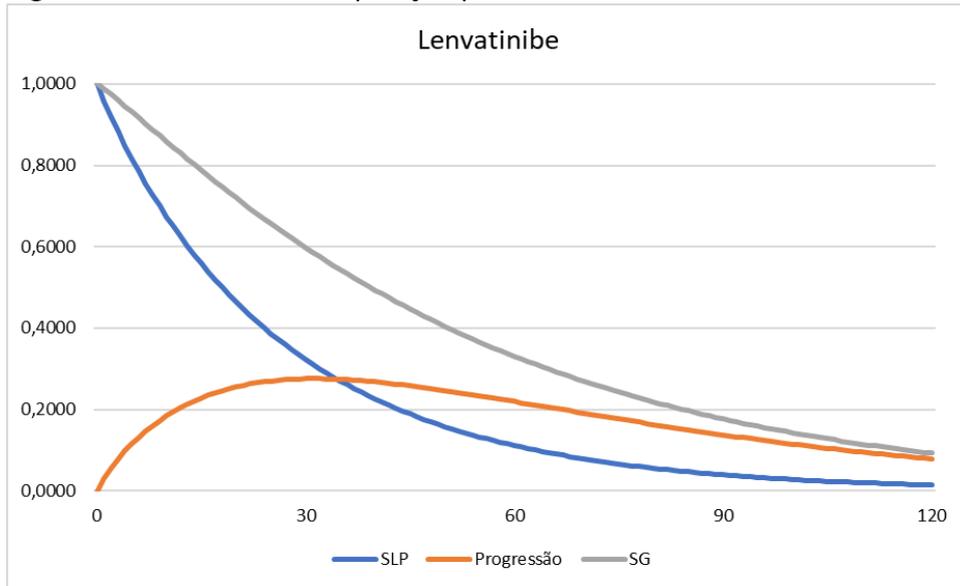
Fonte: elaboração própria.

Figura A9. Curvas de extrapolação para lenvatinibe para sobrevida global



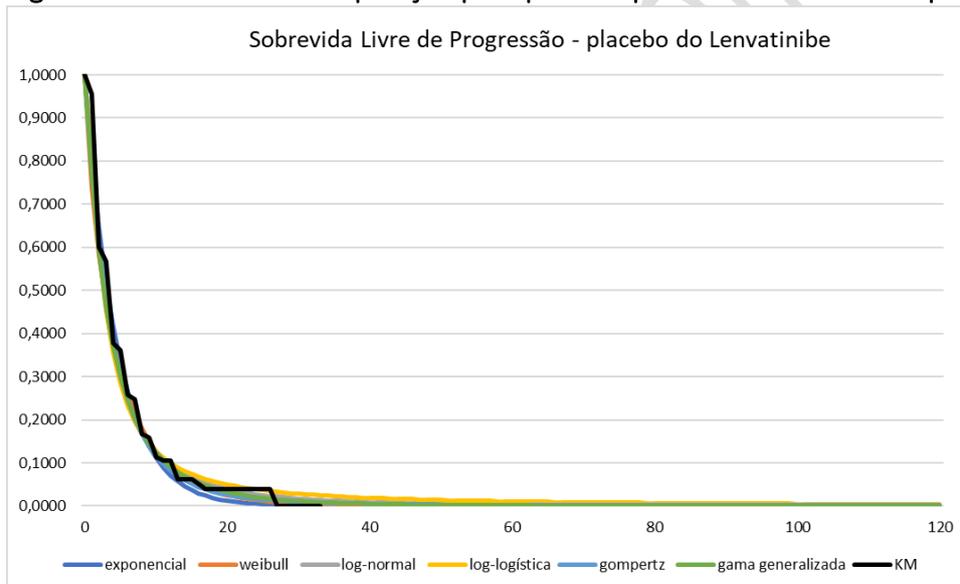
Fonte: elaboração própria.

Figura A10. Curvas de extrapolação para lenvatinibe



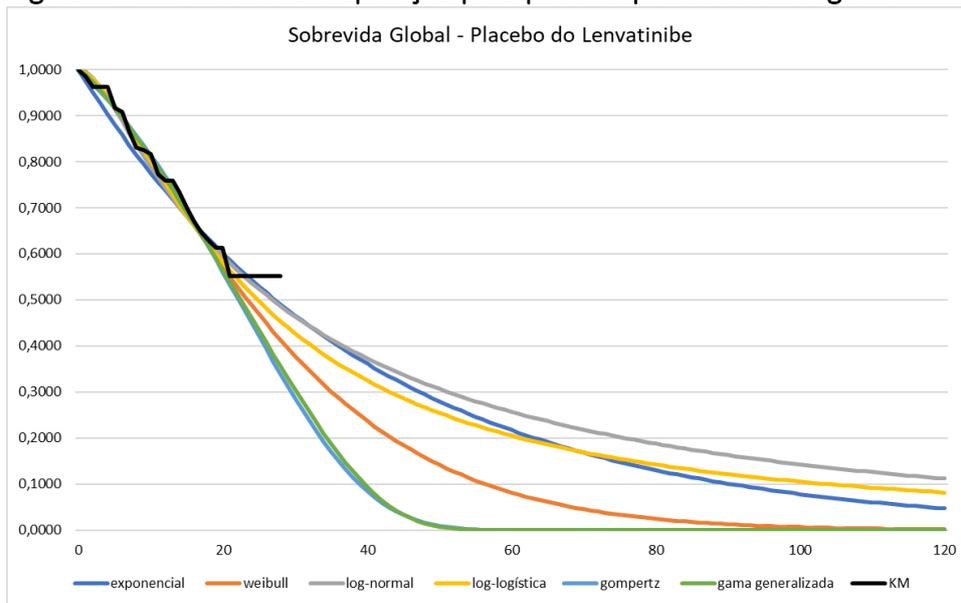
Fonte: elaboração própria.

Figura A11. Curvas de extrapolação para placebo para sobrevida livre de progressão



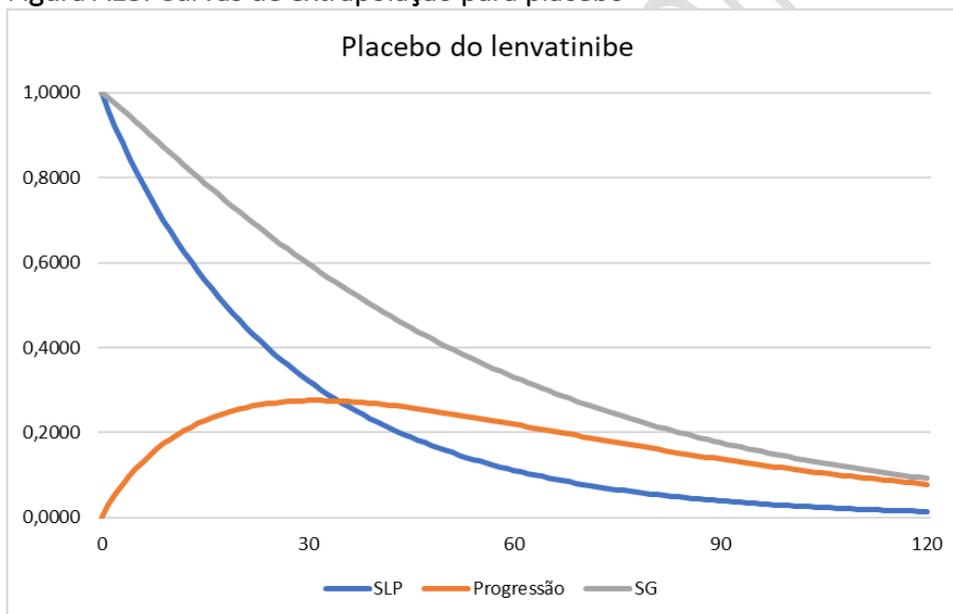
Fonte: elaboração própria.

Figura A12. Curvas de extrapolação para placebo para sobrevida global



Fonte: elaboração própria.

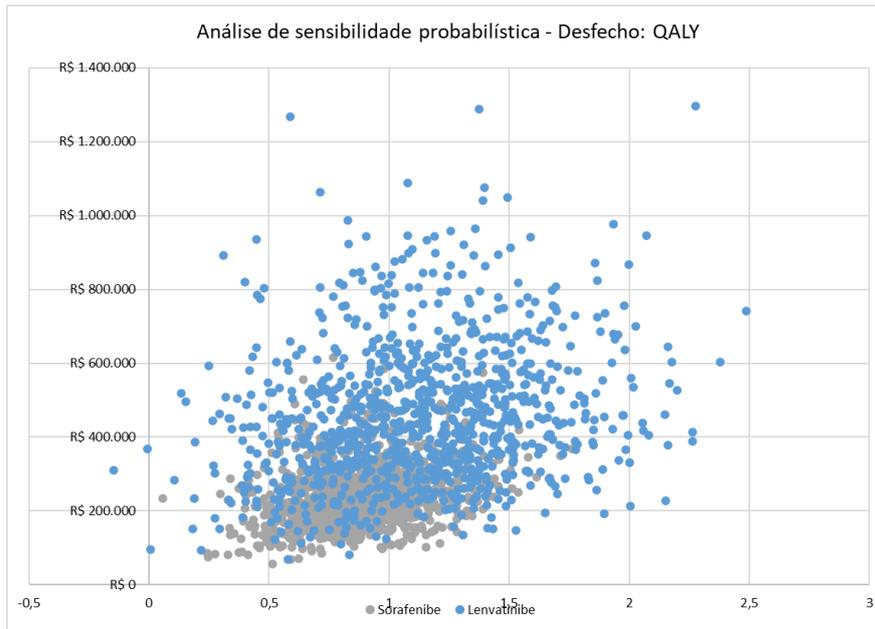
Figura A13. Curvas de extrapolação para placebo



Fonte: elaboração própria.

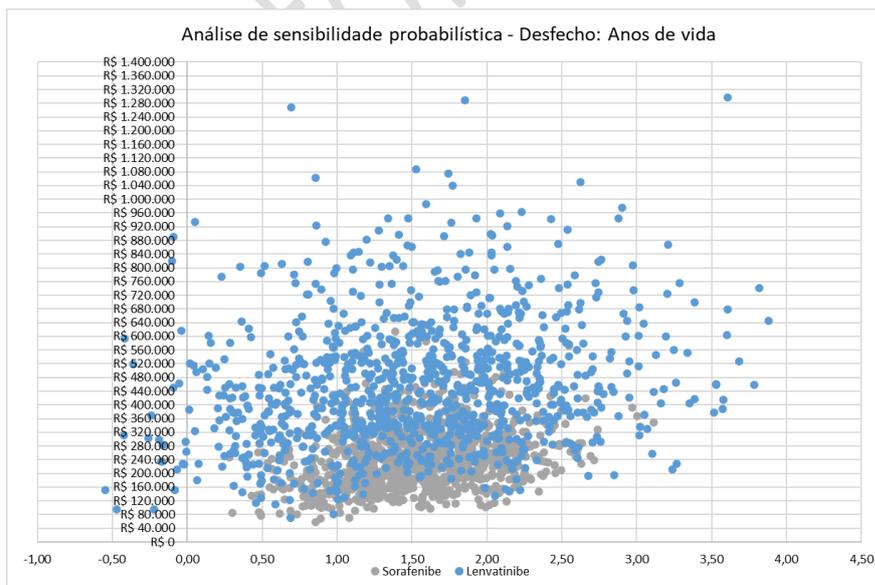
APÊNDICE 10 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

Figura A14. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).



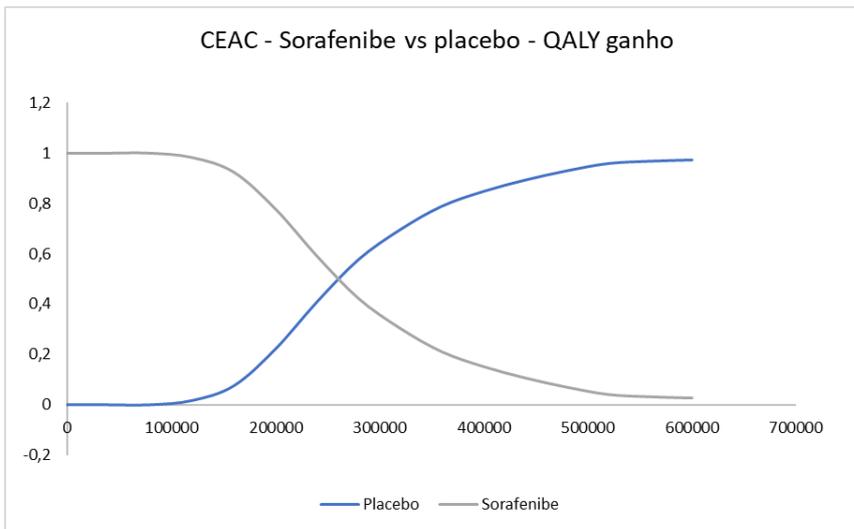
Fonte: elaboração própria.

Figura A15. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida - AV).



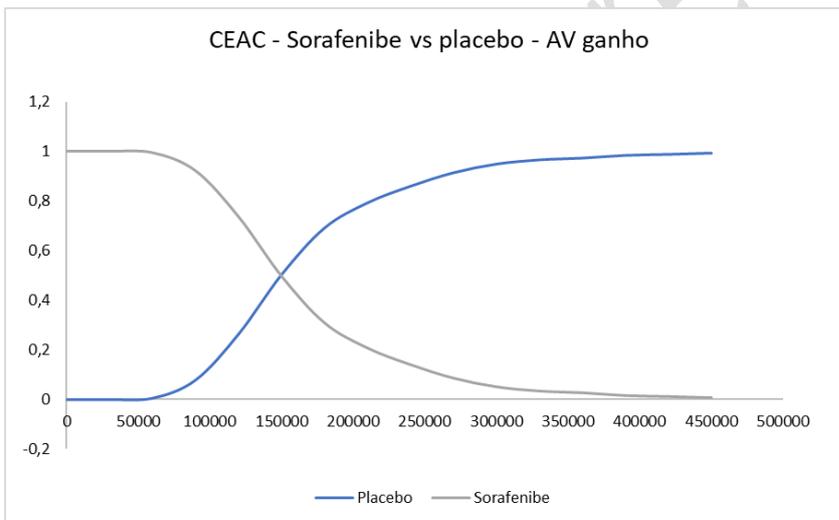
Fonte: elaboração própria.

Figura A16. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY – Sorafenibe vs Melhor tratamento de suporte).



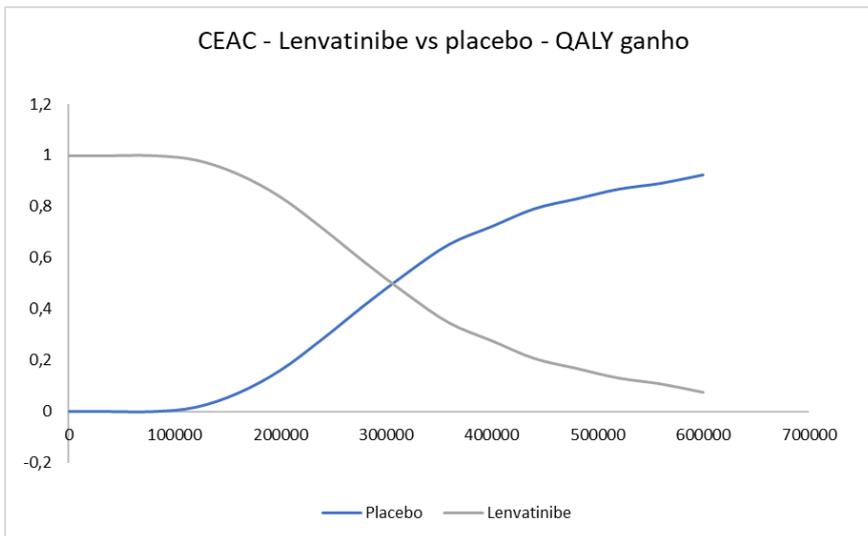
Fonte: elaboração própria.

Figura A17. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ganho– Sorafenibe vs Melhor tratamento de suporte).



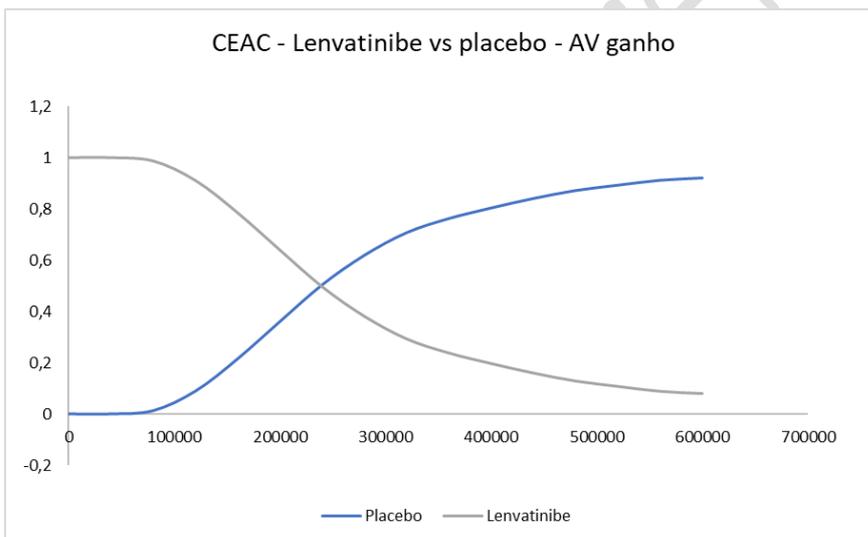
Fonte: elaboração própria.

Figura A18. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY – Lenvatinibe vs Melhor tratamento de suporte).



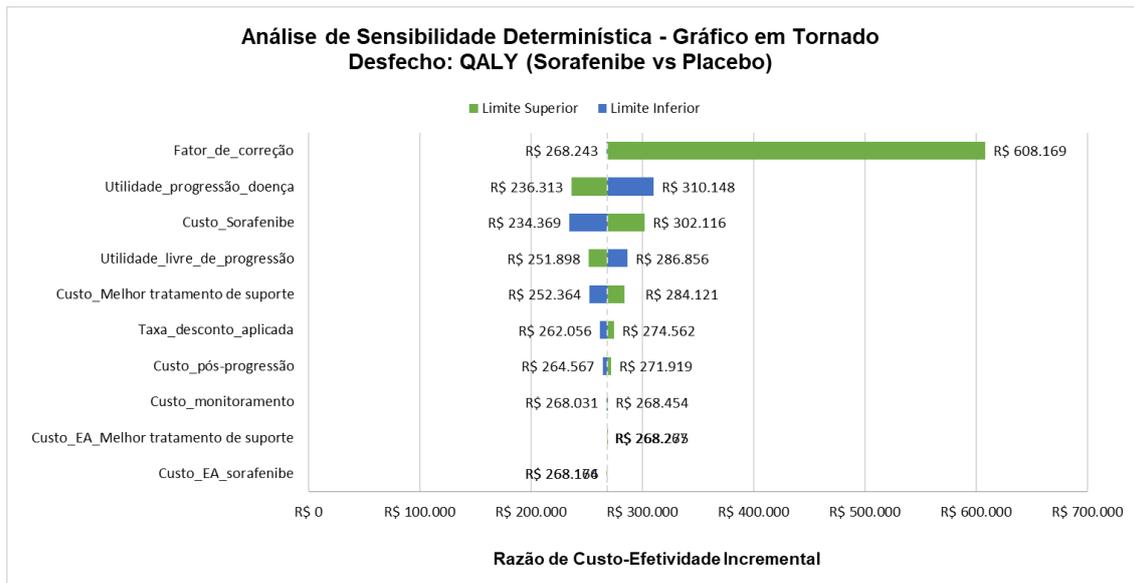
Fonte: elaboração própria.

Figura A19. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ganho– Lenvatinibe vs Melhor tratamento de suporte).



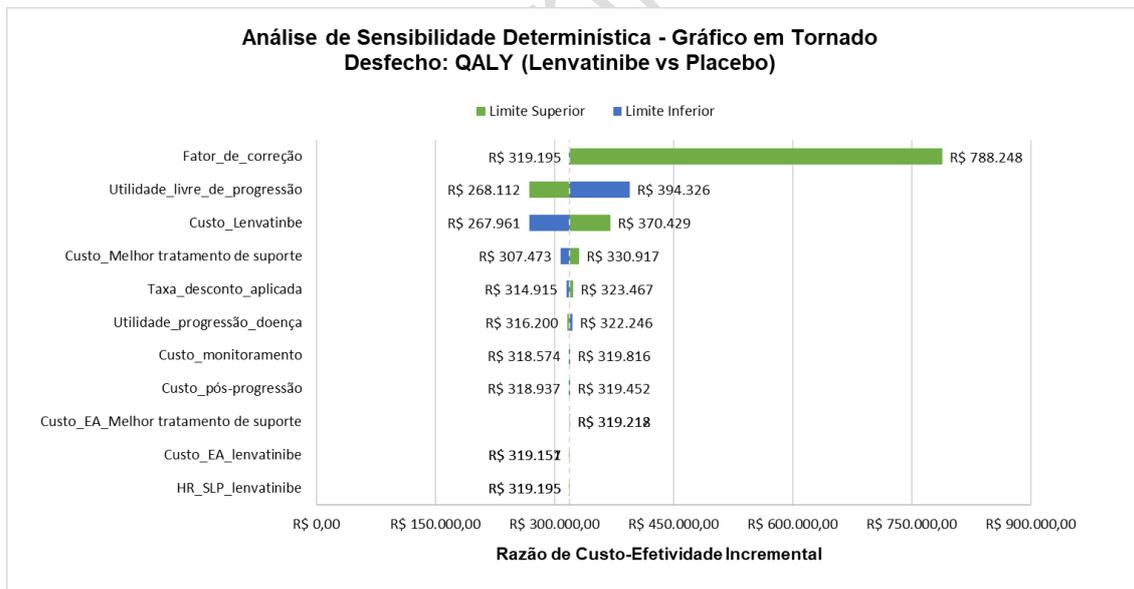
Fonte: elaboração própria.

Figura A20. Diagramas de tornado para sorafenibe vs Melhor tratamento de suporte (desfecho: QALY ganho).



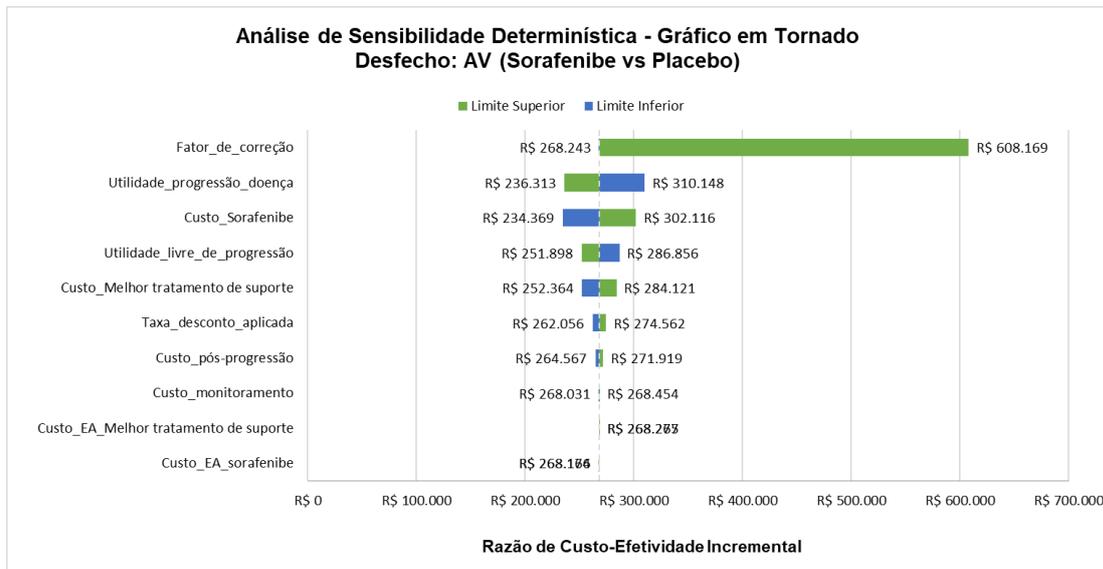
Fonte: elaboração própria.

Figura A21. Diagramas de tornado para lenvatinibe vs Melhor tratamento de suporte (desfecho: QALY ganho).



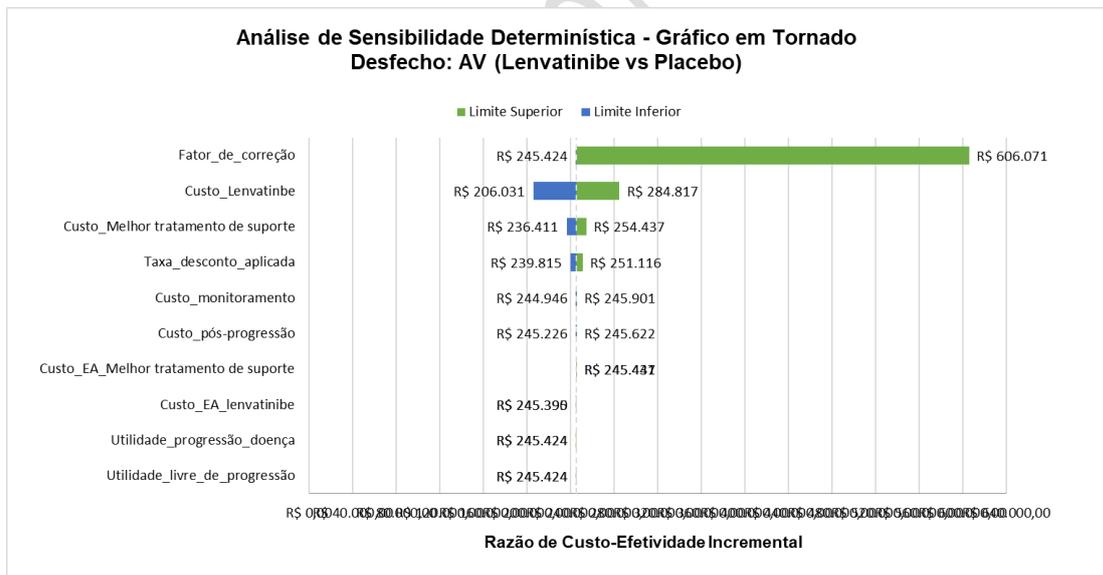
Fonte: elaboração própria.

Figura A22. Diagramas de tornado para sorafenibe vs Melhor tratamento de suporte (desfecho: Anos de vida ganho).



Fonte: elaboração própria.

Figura A23. Diagramas de tornado para lenvatinibe vs Melhor tratamento de suporte (desfecho: Anos de vida ganho).



Fonte: elaboração própria.

Tabela A8. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando lenvatinibe (18mg/dia) e Melhor tratamento de suporte

Estratégia	Custo total	E- QALY	E-AV	Custo incrementa I	E incrementa I - QALY	E incremental - AV	ICER QALY	ICER AV
Melhor tratamento de suporte	R\$163.697	1,19	2,14	-	-	-	-	-
Lenvatinibe	R\$484.488	2,44	3,77	R\$320.791	1,25	1,63	R\$ 255.939	R\$ 196.787

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; E: efetividade; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Relatório preliminar

APÊNDICE 11 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

Tabela A9. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário proposto 3 (todos os custos diretos em saúde, *market share* 20-100%).

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Sorafenibe						
Cenário de referência	R\$ 4.462.870	R\$ 6.343.880	R\$ 7.433.793	R\$ 8.090.049	R\$ 8.663.694	R\$ 34.994.286
Cenário alternativo 3	R\$ 6.895.318	R\$ 12.799.876	R\$ 18.958.970	R\$ 25.325.305	R\$ 31.866.110	R\$ 95.845.580
Impacto orçamentário	R\$ 2.432.449	R\$ 6.455.996	R\$ 11.525.176	R\$ 17.235.257	R\$ 23.202.417	R\$ 60.851.294
Lenvatinibe						
Cenário de referência	R\$ 4.462.870	R\$ 5.440.211	R\$ 6.103.320	R\$ 6.569.461	R\$ 6.960.048	R\$ 29.535.909
Cenário alternativo 3	R\$ 7.898.588	R\$ 15.487.538	R\$ 25.344.047	R\$ 37.051.999	R\$ 50.233.196	R\$ 136.015.368
Impacto orçamentário	R\$ 3.435.718	R\$ 10.047.327	R\$ 19.240.728	R\$ 30.482.538	R\$ 43.273.148	R\$ 106.479.459

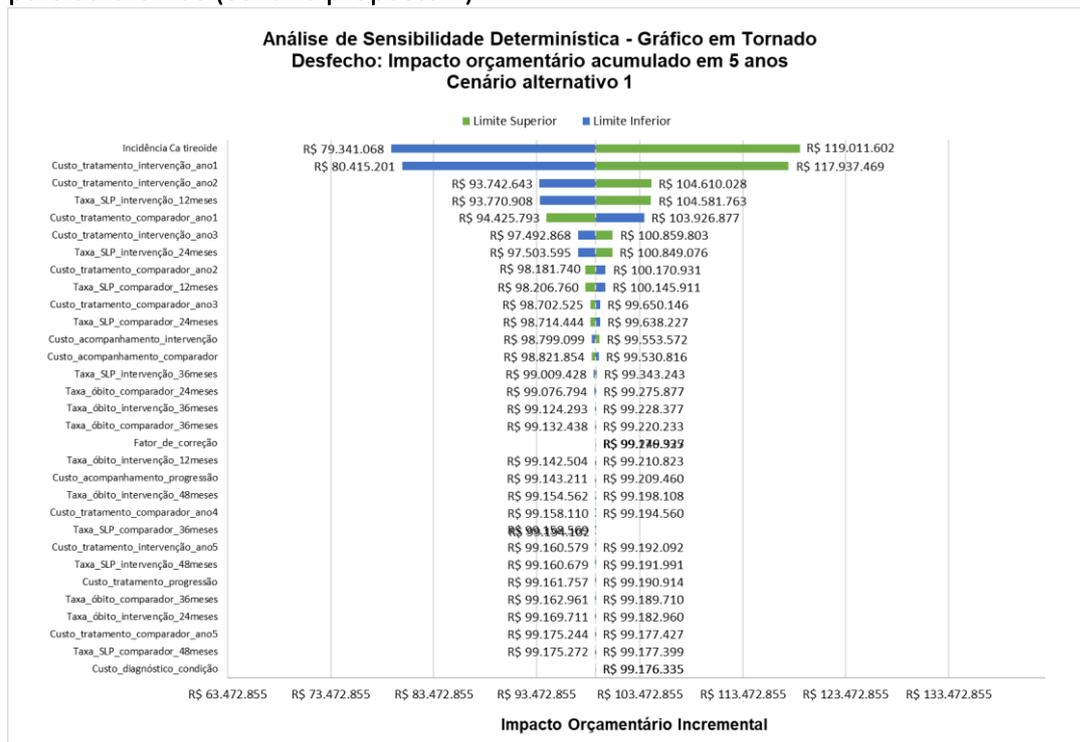
Fonte: elaboração própria.

Tabela A10. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário proposto 4 (somente custos das tecnologias, *market share* 20 a 100%).

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Sorafenibe						
Cenário de referência	R\$ 4.221.574	R\$ 5.817.993	R\$ 6.643.857	R\$ 7.056.984	R\$ 7.409.651	R\$ 31.150.060
Cenário alternativo 4	R\$ 6.702.282	R\$ 12.275.454	R\$ 18.171.907	R\$ 24.283.978	R\$ 30.650.795	R\$ 92.084.416
Impacto orçamentário	R\$ 2.480.708	R\$ 6.457.461	R\$ 11.528.050	R\$ 17.226.994	R\$ 23.241.144	R\$ 60.934.356
Lenvatinibe						
Cenário de referência	R\$ 4.221.574	R\$ 4.931.463	R\$ 5.376.451	R\$ 5.703.181	R\$ 5.994.575	R\$ 26.227.245
Cenário alternativo 4	R\$ 7.705.552	R\$ 14.985.398	R\$ 24.637.456	R\$ 36.151.062	R\$ 49.225.366	R\$ 132.704.834
Impacto orçamentário	R\$ 3.483.977	R\$ 10.053.935	R\$ 19.261.005	R\$ 30.447.881	R\$ 43.230.791	R\$ 106.477.589

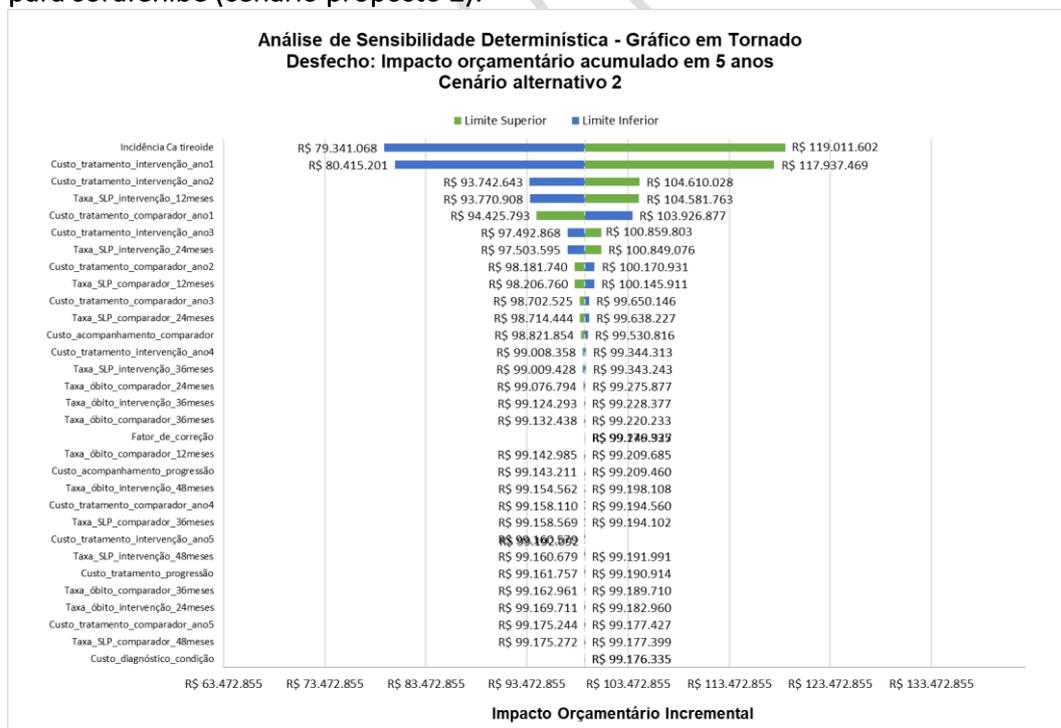
Fonte: elaboração própria.

Figura A24. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para sorafenibe (cenário proposto 1):



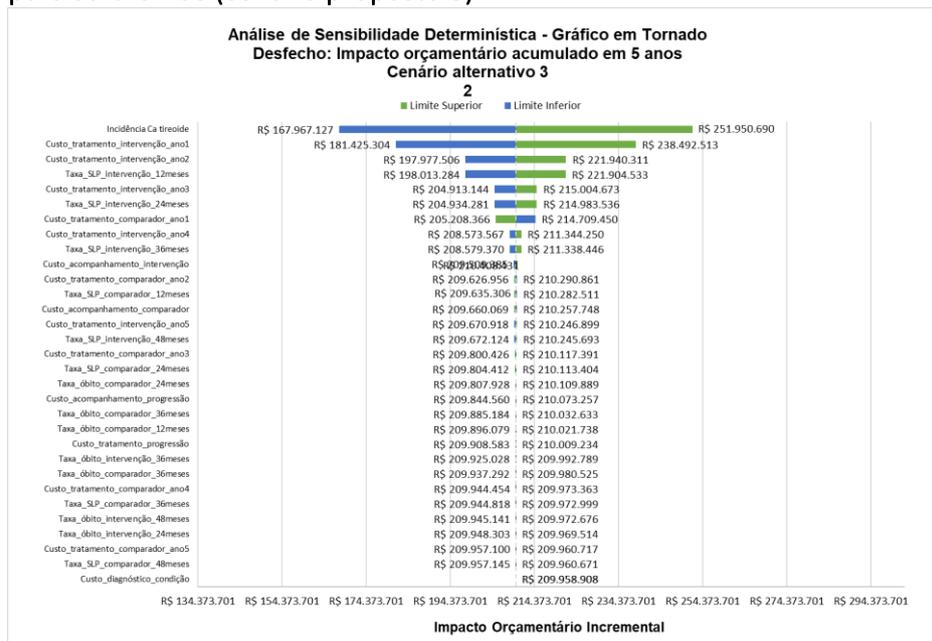
Fonte: elaboração própria.

Figura A25. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para sorafenibe (cenário proposto 2):



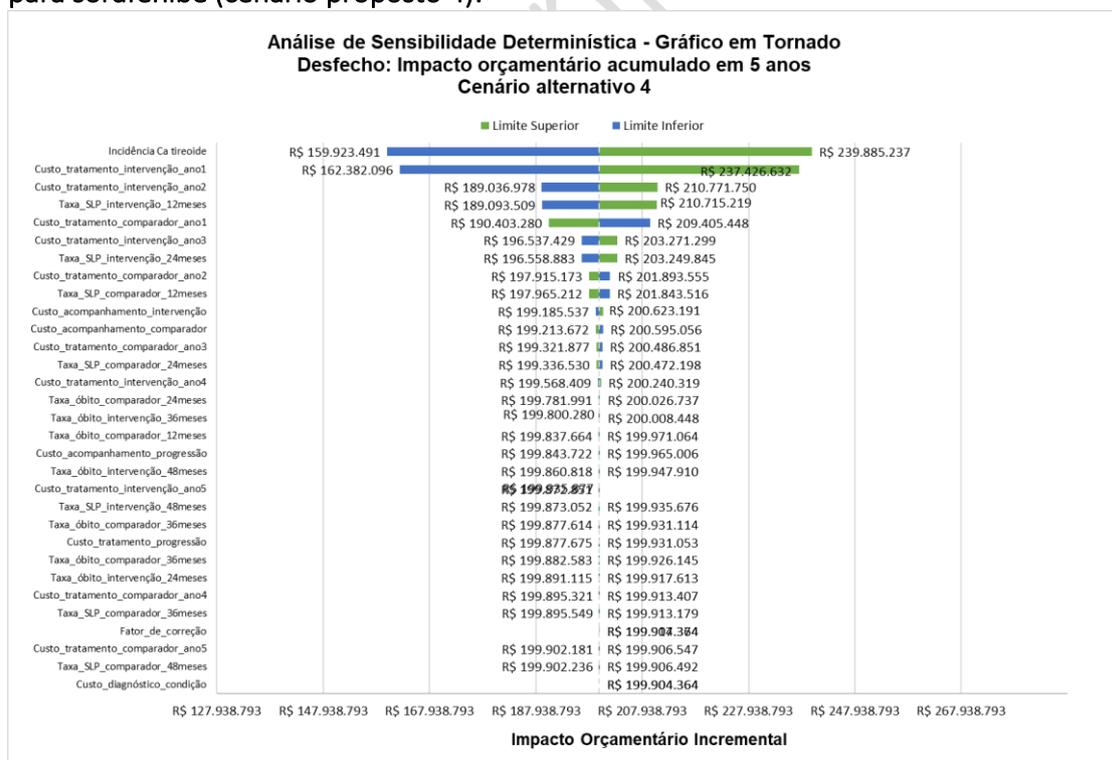
Fonte: elaboração própria.

Figura A26. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para sorafenibe (cenário proposto 3):



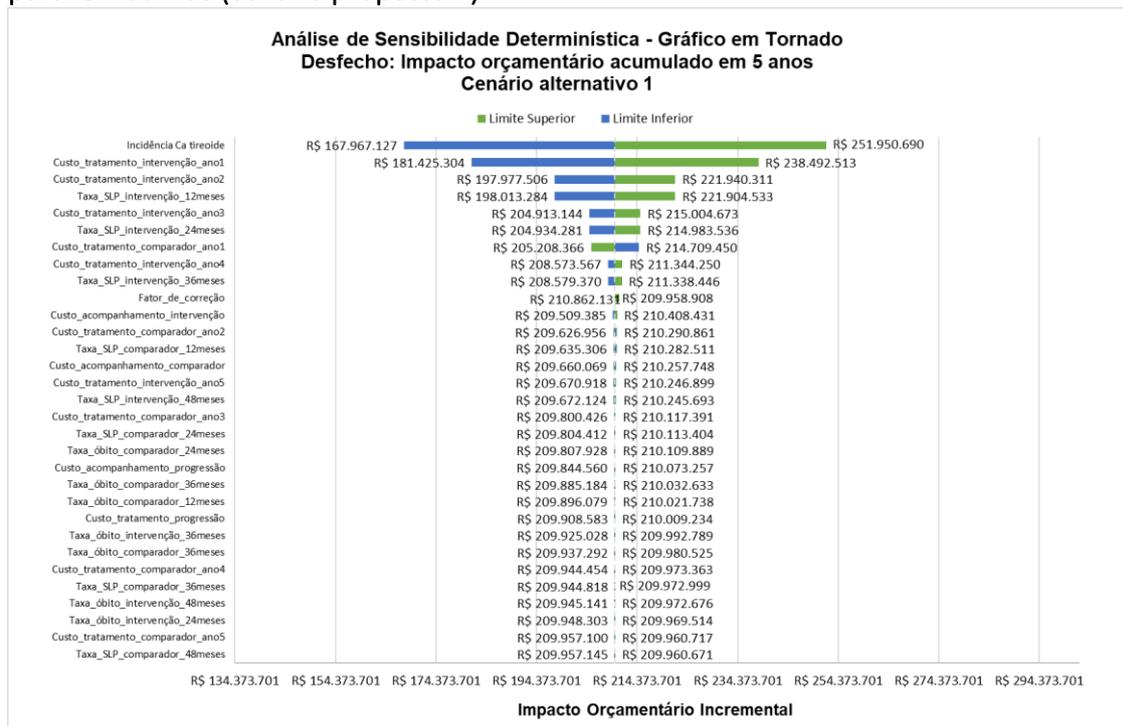
Fonte: elaboração própria.

Figura A27. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para sorafenibe (cenário proposto 4):



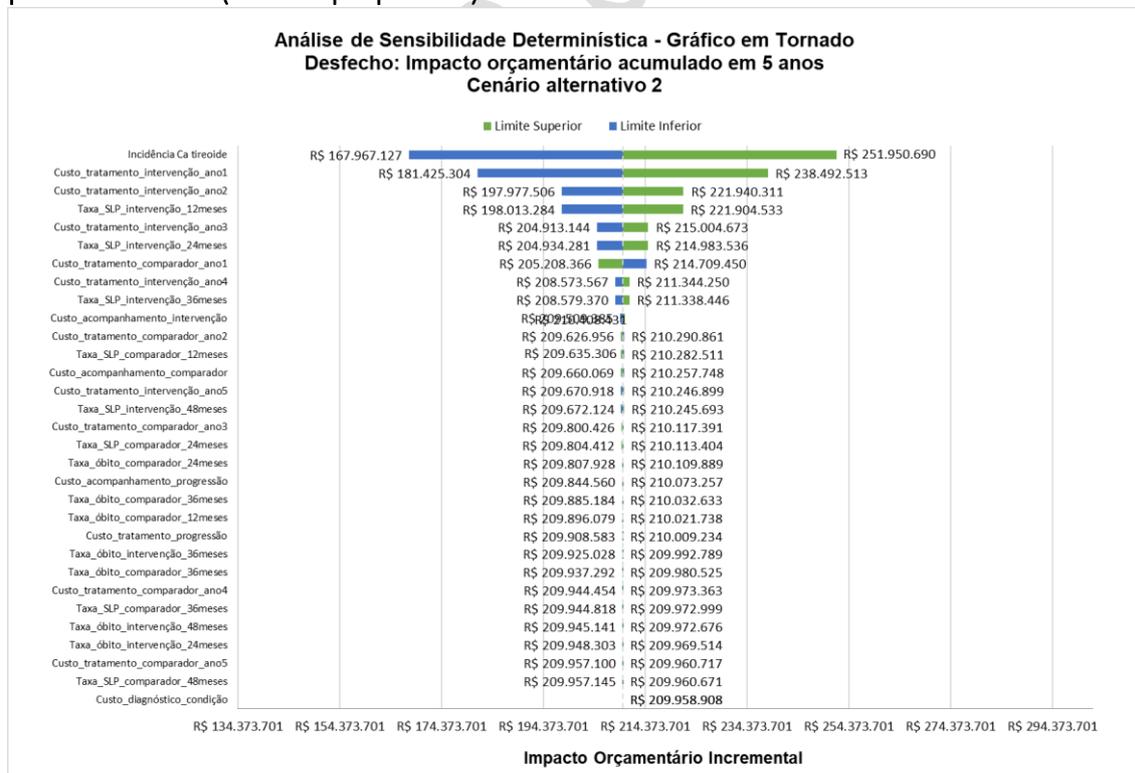
Fonte: elaboração própria.

Figura A28. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para lenvatinibe (cenário proposto 1):



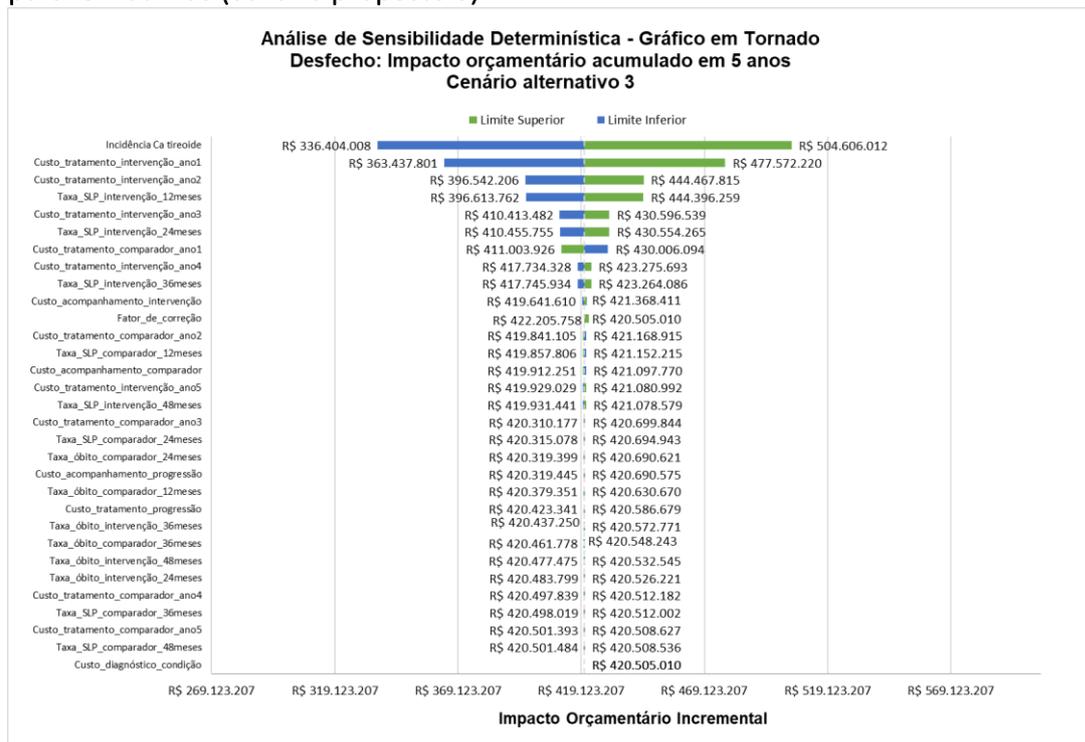
Fonte: elaboração própria.

Figura A29. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para lenvatinibe (cenário proposto 2):



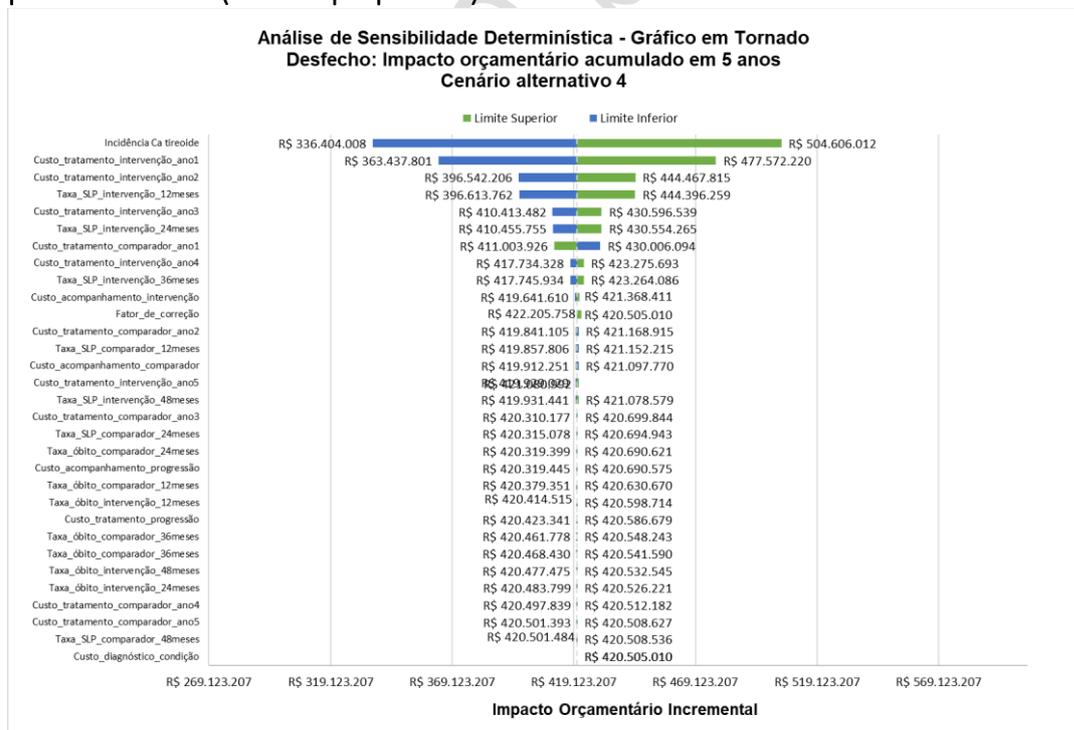
Fonte: elaboração própria.

Figura A30. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para lenvatinibe (cenário proposto 3):



Fonte: elaboração própria.

Figura A31. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para lenvatinibe (cenário proposto 4):



Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 12 – Informações sobre patentes

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas 4(quatro) buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos. A busca foi realizada em 17 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis:
 - i. ["lenvatinib"];
 - ii. ["sorafenib"]
- (2) Espacenet; PatentScope e Orange book: documento de patente internacional.
- (3) INPI: documento de patente nacional.

2. Busca patentária

LENVATINIBE			
Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112012003592	Composição farmacêutica contendo derivado de quinolina	Eisai R&D Management CO., LTD. (JP)	16/08/2030
PI0909625	Agonista seletivo do receptor S1P1 para o uso como um medicamento, uso de um agonista seletivo do receptor S1P1 e kit contendo diferentes unidades de medicação de um agonista seletivo do receptor S1P1	Actelion Pharmaceuticals Ltd (CH)	12/03/2029

SORAFENIBE			
Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR122016015715	Composições farmacêuticas de metilamida de ácido 4[4-[3-(4-CLORO-3-TRIFLUOROMETILFENIL)-UREIDO]-3-FLUOROFENÓXI]-PIRIDINA-2-CARBOXÍLICO	Bayer Healthcare LLC (US)	22/07/2024
PI0412219	Compostos ômega-carboxi aril difenil uréia fluoro substituídos e composições farmacêuticas compreendendo os referidos compostos	Bayer Healthcare LLC (US)	22/07/2024
PI0514715	Composições farmacêuticas compreendendo dispersões sólidas do composto metilamida do ácido 4-(4-(3-(4-cloro-3-trifluorometilfenil)-ureído)-3-fluorfenóxi)-piridina-2-carboxílico e processo para a preparação da referida dispersão	Bayer Healthcare LLC (US)	29/08/2025
BR112012001260	Conjugados de épsilon-polilisina, seu uso, conjugado de macromolécula, e kit	Merck Patent GMBH (DE)	09/07/2030

REFERÊNCIAS

1. CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson
2. Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 17 mai 2024.
3. EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 17 mai 2024.
4. INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 17 mai 2024.
5. ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 17 mar 2024.
6. WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em
7. <https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 17 mai 2024.

Relatório preliminar



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136