

**Parecer técnico-científico: Caprelsa®
(vandetanibe) no tratamento de pacientes
com carcinoma medular de tireoide
localmente avançado irressecável ou
metastático**

SOLICITANTE: Sanofi Medley Ltda.

Caprelsa® (vandetanibe) no tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático.

Parecer técnico-científico: eficácia, segurança e informações econômicas

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| SUMÁRIO..... | 3 |
| LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES | 5 |
| LISTA DE TABELAS..... | 6 |
| LISTA DE FIGURAS..... | 7 |
| 1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA..... | 8 |
| 1.1. Visão geral da doença | 8 |
| 1.2. Epidemiologia..... | 8 |
| 1.3. Manifestações clínicas..... | 9 |
| 1.4. Prognóstico..... | 9 |
| 1.5. Diagnóstico..... | 9 |
| 1.6. Abordagem terapêutica | 11 |
| 1.7. Necessidades médicas não atendidas..... | 13 |
| 2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA..... | 14 |
| 2.1. Mecanismo de ação | 14 |
| 2.2. Farmacocinética | 16 |
| 3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS..... | 17 |
| 3.1. Questão do Estudo | 17 |
| 3.2. Estratégia de busca | 17 |
| 3.2.1. Fontes de dados | 17 |
| 3.2.2. Vocabulário controlado..... | 18 |
| 3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos..... | 18 |
| 3.4. Critérios de qualidade | 18 |
| 3.4.1. Avaliação crítica..... | 19 |
| 3.4.2. Qualidade da evidência | 19 |
| 3.5. Resultados da busca realizada | 19 |
| 3.5.1. Seleção dos artigos..... | 19 |
| 3.5.2. Descrição dos estudos selecionados..... | 21 |
| 3.5.3. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos. | 28 |
| 4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 31 |
| 4.1. Objetivo | 31 |
| 4.2. População-alvo | 31 |

| | | |
|---------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.3. | Horizonte da análise..... | 31 |
| 4.4. | Perspectiva | 31 |
| 4.5. | Comparadores | 31 |
| 4.6. | Taxa de desconto | 32 |
| 4.7. | Desfechos considerados..... | 32 |
| 4.8. | Modelo econômico | 33 |
| 4.9. | Dados de eficácia..... | 34 |
| 4.9.1. | Sobrevida global | 35 |
| 4.9.2. | Sobrevida livre de progressão | 36 |
| 4.9.3. | Eventos adversos..... | 37 |
| 4.10. | Uso de recursos e custos..... | 38 |
| 4.10.1. | Custo de aquisição de medicamentos..... | 39 |
| 4.10.2. | Custo de monitoramento | 39 |
| 4.10.3. | Custo do manejo de eventos adversos | 40 |
| 4.11. | Resultados | 41 |
| 4.12. | Análise de sensibilidade | 43 |
| 5. | ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 45 |
| 5.1. | Definição da população elegível | 45 |
| 5.2. | Custo de tratamento | 46 |
| 5.3. | Distribuição de mercado | 47 |
| 5.4. | Impacto orçamentário..... | 47 |
| 4. | CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 48 |
| 5. | REFERÊNCIAS..... | 49 |
| | ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS | 53 |
| | ANEXO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA | 54 |
| | ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE <i>OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE</i> | 56 |
| | ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS | 57 |
| | ANEXO 5. FLUXOGRAMA PARA A ELABORAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA. | 61 |
| | ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS..... | 63 |
| | ANEXO 7. <i>MICROCOSTING</i> : MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS..... | 64 |

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

| | |
|---------|--------------------------------------------------------------|
| ANS | Agência Nacional de Saúde Suplementar |
| AVLP | Anos de vida livres de progressão |
| BSC | <i>Best supportive care</i> |
| CEA | Antígeno carcinoembrionário |
| CMED | Câmara de regulação do Mercado de medicamentos |
| CMT | Carcinoma Medular de Tireoide |
| CRD | <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> |
| DPr | Doença em progressão |
| EA | Evento adverso |
| EGFR | Receptor do fator de crescimento epidérmico |
| HR | <i>Hazard ratio</i> |
| IC | Intervalo de confiança |
| ICMS | Imposto sob a circulação de mercadorias e serviços |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| LILACS | Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde |
| LY | <i>Life years</i> |
| MS | Ministério da Saúde |
| OR | <i>Odds ratio</i> |
| PAAF | Biópsia por agulha fina |
| PF | Preço Fábrica |
| RECIST | <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> |
| SG | Sobrevida global |
| SLP | Sobrevida livre de progressão |
| SSS | Sistema suplementar de saúde |
| SUS | Sistema único de saúde |
| VEGF | Fator de crescimento endotelial vascular |
| VEGFR-2 | Receptor do fator de crescimento endotelial vascular 2 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Características do Caprelsa® (vandetanibe). | 14 |
| Tabela 2. Resumo da atividade anticancerígena de vandetanibe. Todos os efeitos foram observados <i>in vivo</i> , exceto quando indicado. Frampton, 2012. (20) | 15 |
| Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO. | 17 |
| Tabela 4. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo. | 20 |
| Tabela 5. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática. | 28 |
| Tabela 6. Parâmetros da função de Weibull para parametrização da SG de vandetanibe. | 36 |
| Tabela 7. Parâmetros da função exponencial para parametrização da SLP. | 37 |
| Tabela 8. Incidência de eventos adversos. (35) | 37 |
| Tabela 9. Posologias utilizadas por esquema de tratamento. | 39 |
| Tabela 10. Custo de aquisição de medicamentos. | 39 |
| Tabela 11. Custo mensal de tratamento (1 mês = 30,42 dias). | 39 |
| Tabela 12. Padrão de uso de recursos - monitoramento. | 40 |
| Tabela 13. Custos de procedimentos - monitoramento. | 40 |
| Tabela 14. Custo do manejo de eventos adversos. | 41 |
| Tabela 15. Resultados da análise de custo-utilidade (vandetanibe vs. não tratar). | 42 |
| Tabela 16. População elegível ao tratamento. | 46 |
| Tabela 17. Custo de tratamento com vandetanibe. | 46 |
| Tabela 18. Distribuição de mercado: Cenário projetado. | 47 |
| Tabela 19. Resultados da análise de impacto orçamentário. | 47 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Avaliação diagnóstica do carcinoma medular da tireoide. (4) | 11 |
| Figura 2. Algoritmo de tratamento para carcinoma medular da tireoide. Tratamento de pacientes com nódulo tireoidiano e diagnóstico histológico de carcinoma medular da tireoide. Wells, 2015. (13) | 12 |
| Figura 3. Estrutura molecular do vandetanibe. (20) | 14 |
| Figura 4. Mecanismo de ação do vandetanibe. | 15 |
| Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos. | 20 |
| Figura 6. Curva de <i>Kaplan Meier</i> para SLP na população por intenção de tratar. Well, 2012. (35) | 22 |
| Figura 7. Curva de <i>Kaplan Meier</i> para SLP. Leboulleux, 2012. (36)..... | 25 |
| Figura 8. SLP a partir da iniciação do vandetanibe. Chougnet, 2015. (38) | 27 |
| Figura 9. Representação esquemática do modelo..... | 34 |
| Figura 10. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull)..... | 36 |
| Figura 11. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull)..... | 37 |
| Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade | 43 |
| Figura 13. Fluxo para determinação da população elegível ao tratamento. | 45 |

1. DESCRIÇÃO DA DOENÇA RELACIONADA À UTILIZAÇÃO DA TECNOLOGIA

1.1. Visão geral da doença

O carcinoma medular da tireoide é a forma mais comum de neoplasia endócrina que se origina nas células parafoliculares produtoras de calcitonina (células C) da glândula tireoide. (1,2) Devido a fatores etiopatogênicos desconhecidos e à melhora nos métodos de diagnóstico, sua frequência tem aumentado progressivamente, cerca de 3% ao ano. (3)

O adenocarcinoma medular é um tumor indolente, apresentando-se como nódulo único na maioria dos casos esporádicos, enquanto em casos hereditários é geralmente multicêntrico. Mutações ativadoras no proto-oncogene *RET* são responsáveis pela forma hereditária da neoplasia. Na forma esporádica, cerca de 50% dos casos apresentam mutações somáticas do gene *RET*. A forma metastática avançada pode apresentar alterações hormonais sistêmicas decorrentes principalmente do aumento da calcitonina, assim como da produção ectópica de hormônio específico. (4)

1.2. Epidemiologia

Segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram estimados para o Brasil 1.570 novos casos de câncer de tireoide em homens e 8.040 em mulheres para cada ano do biênio 2018-2019, com um risco estimado de 1,49 e 7,57 casos a cada 100 mil homens e mulheres, respectivamente. (5) Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de tireoide em homens é o 12º na Região Nordeste (1,76/100 mil), e ocupa a 13ª posição nas Regiões Sul (2,55/100.00), Centro-Oeste (1,76/100.00), enquanto nas regiões Norte (0,53/100 mil) e Sudeste (1,24/100 mil) é o 14º mais frequente. Entre as mulheres, é o quinto mais frequente nas Regiões Sudeste (9,75/100 mil) e Nordeste (7,55/100 mil), seguidas pela Região Centro-Oeste (5,97/100 mil), onde ocupa a 6ª posição. Já na Região Norte (2,80/100 mil), ocupa a 9ª posição, enquanto na Região Sul (4,91/100 mil), ocupa a 13ª posição. (5)

O câncer de tireoide pode ser dividido em papilar, folicular, medular e anaplásico. Desses, o carcinoma medular de tireoide corresponde a cerca de 5% a 15% dos casos. (6)

1.3. Manifestações clínicas

O nódulo tireoidiano é a manifestação clínica mais comum. Além disso, deve-se suspeitar especificamente de carcinoma medular de tireoide na presença de história familiar de câncer de tireoide e/ou mutação no *RET* e/ou associação com feocromocitoma, hiperparatireoidismo, líquen amiloide cutâneo e/ou achados típicos ao exame físico, como a aparência marfanóide e neuromas de mucosa. (4)

Na doença localizada, o carcinoma medular de tireoide é frequentemente assintomático e, como resultado, 50% dos pacientes apresentam doença irresssecável no momento do diagnóstico. O hipercalcitonismo, que tipicamente é observado nos casos de pacientes com grande carga de doença metastática ou localmente avançada, pode provocar sintomas sistêmicos como diarreia, dor óssea e rubor. (7–9)

1.4. Prognóstico

A sobrevida deste tipo de neoplasia está entre 60% e 80%, sendo um tumor mais agressivo quando comparado aos carcinomas bem diferenciados de tireoide. A sobrevida em 10 anos é cerca de 90% em doença confinada à tireoide, 70% na presença de linfonodos e 20% com metástases à distância. (4)

Os dados mais atuais das taxas de sobrevida do CMT metastático em 10 anos são de 75,5% para indivíduos com doença metastática local e de só 40% para indivíduos com metástases a distância, fato que ressalta o impacto da progressão da doença mesmo em pacientes que já apresentam metástase. (4)

A mediana de idade ao diagnóstico de carcinoma medular de tireoide é de aproximadamente 50 anos. Pacientes com menos de 40 anos no momento do diagnóstico apresentam uma taxa de sobrevida ajustada significativamente maior do que os pacientes mais velhos. (10)

1.5. Diagnóstico

O nódulo de tireoide é um achado frequente na população, e sua malignidade pode ser encontrada em cerca de 10% e 26% dos nódulos nos adultos e em crianças, respectivamente. A ultrassonografia é o exame de primeira linha para detectar e caracterizar a doença nodular

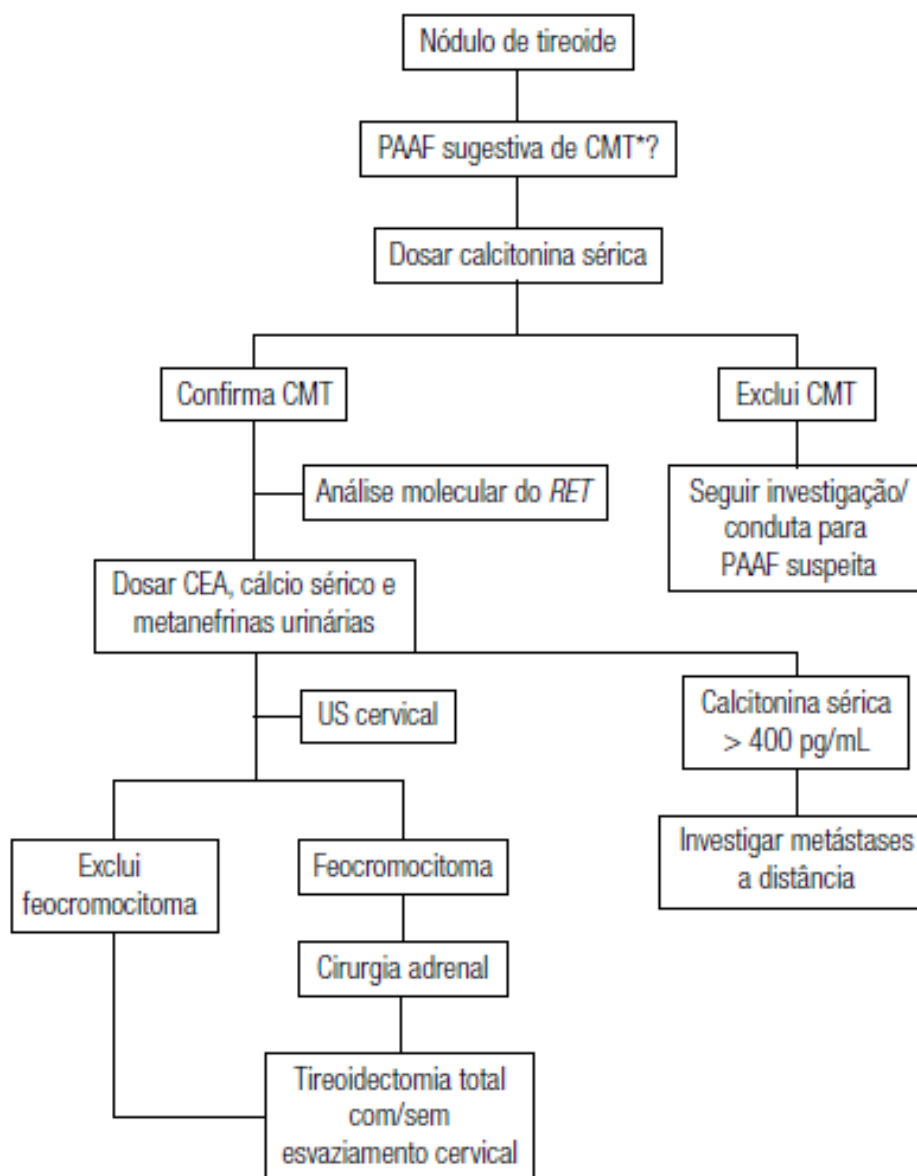
tireoidiana, e deve ser realizada em todos pacientes com diagnóstico ou suspeita de doença nodular. Hipoeogenicidade, microcalcificações, ausência de halo periférico, bordas irregulares, aspecto sólido, fluxo intranodular e a forma são características ultrassonográficas associadas com malignidade. Adicionalmente, é fundamental um exame físico cuidadoso com palpação da região cervical, caracterização do nódulo e avaliação da presença de disfonia secundária à paralisia de corda vocal. (11)

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) guiada pela ultrassonografia é um método sensível no diagnóstico diferencial entre lesões malignas e benignas. É considerado efetivo na identificação de pacientes candidatos à cirurgia com suspeita de presença de malignidade. (11) A adição de outras técnicas como a dosagem de calcitonina no aspirado da PAAF e imunocitoquímica contribuem para um diagnóstico mais aprimorado. (4)

A avaliação do exame molecular do proto-oncogene *RET* é indicada em todos os pacientes portadores de carcinoma medular de tireoide. Adicionalmente, a calcitonina sérica, antígeno carcinoembrionário (CEA) e cálcio sérico devem ser dosados, especificamente as dosagens de CEA devem ser solicitadas 2 a 3 meses após o tratamento cirúrgico. Em caso de normalização, solicita-se repetir em 6-12 meses. Se houver persistência ou recorrência, prosseguir com a investigação na tentativa de identificar a extensão da doença. (11,12)

Tomografia computadorizada de pescoço, tórax e abdome devem ser realizados na presença de linfonodos positivos no pescoço ou calcitonina acima de 400 pg/ml. Pacientes com níveis de calcitonina entre 150 a 400 mg/ml devem ser considerados suspeitos para doença metastática linfonodal e/ou à distância. (12)

A Figura 1 ilustra a avaliação diagnóstica do carcinoma medular da tireoide segundo recomendações do Departamento de Tireoide da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. (4)



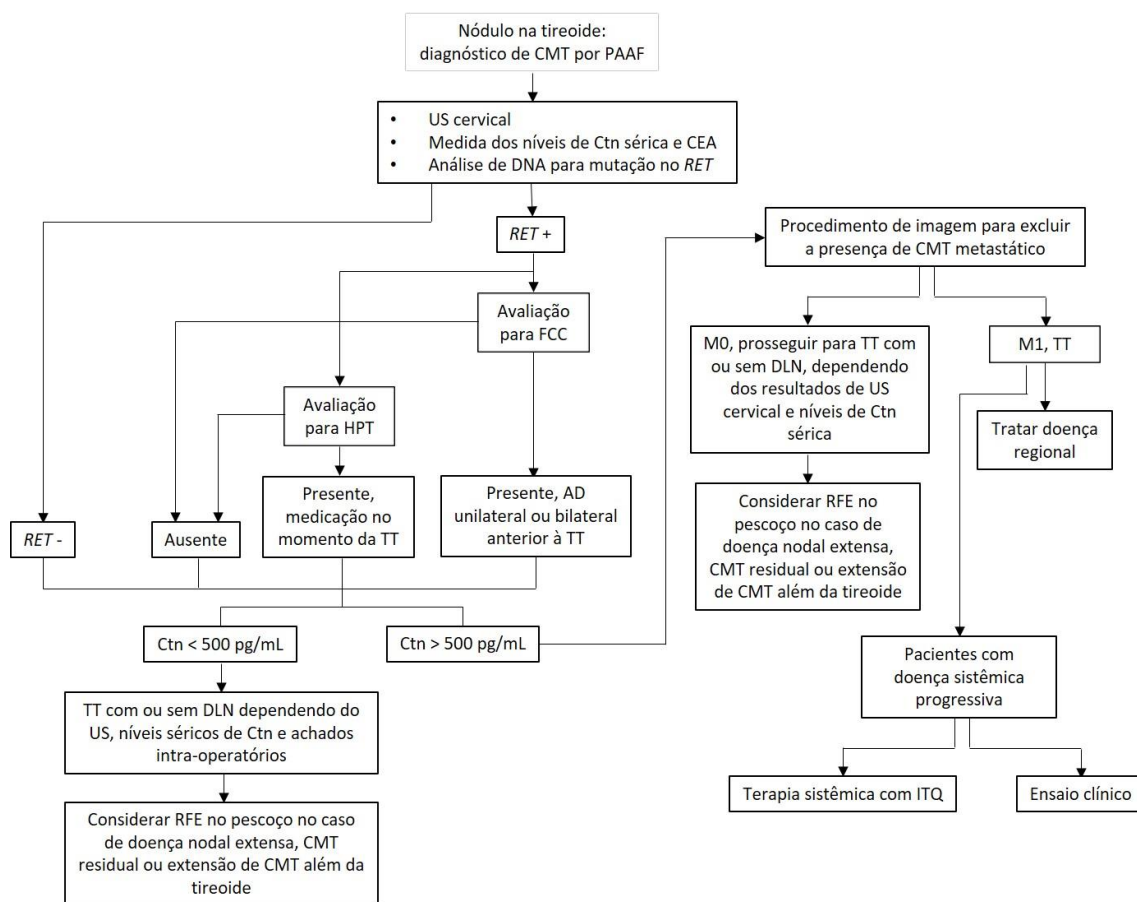
* Achados sugestivos de CMT: células triangulares ou poligonais, granulações citoplasmáticas azurofílicas, núcleo excêntrico com cromatina grosseiramente granular e amiloide.

PAAF: punção aspirativa por agulha fina; CMT: câncer medular de tireoide; CEA: antígeno carcinoembrionário; US: ultrassom.

Figura 1. Avaliação diagnóstica do carcinoma medular da tireoide. (4)

1.6. Abordagem terapêutica

O principal tratamento dos portadores de carcinoma medular da tireoide é a tireoidectomia total com esvaziamento do compartimento central do pescoço. (12) O algoritmo de tratamento para tal doença está representado na Figura 2.



AD: adrenalectomia; Ctn: calcitonina; CEA: antígeno carcinoembrionário; RFE: radioterapia de feixe externo; PAAF: punção aspirativa por agulha fina; HPT: hiperparatireoidismo; DLN: dissecação do linfonodo; CMT: carcinoma medular de tireoide; FCC: feocromocitoma; ITQ: inibidor de tirosina quinase; TT: tireoidectomia total; US: ultrassom.

Figura 2. Algoritmo de tratamento para carcinoma medular da tireoide. Tratamento de pacientes com nódulo tireoidiano e diagnóstico histológico de carcinoma medular da tireoide. Wells, 2015. (13)

Na presença ou suspeita de metástase linfonodal, também deve ocorrer o esvaziamento lateral. Pacientes com doença localmente avançada ou metástase à distância devem ser tratados com procedimentos cirúrgicos menos agressivos, a fim de manter o controle local da doença, preservar a voz, deglutição e função das paratireoides. (12) Os tratamentos são paliativos, e devem ser indicados com o objetivo de melhorar a qualidade de vida do portador da neoplasia de tireoide. (12) Radioterapia de feixe externo, terapia medicamentosa sistêmica e outras terapias não cirúrgicas devem ser consideradas. (13)

Em pacientes com carga tumoral considerável e metástase progressiva ou sintomática, o uso de inibidores de tirosina quinase como o vandetanibe é altamente recomendado como terapia sistêmica. (13)

1.7. Necessidades médicas não atendidas

A tireoidectomia total é a opção de tratamento mais bem-sucedida para a doença precoce, porém existem poucas opções uma vez que a doença progride para uma forma metastática. (14)

Algumas modalidades terapêuticas, como radioterapia, quimioterapia e terapia com radioisótopos, não têm mostrado benefícios significativos na melhora da sobrevida dos pacientes. (15–18)

A lacuna em termos de prognóstico entre a doença localizada e metastática enfatiza a importância do diagnóstico precoce e a necessidade de novos agentes terapêuticos para o tratamento do câncer medular de tireoide avançado.

Para os pacientes de carcinoma medular de tireoide com doença localmente avançada irrecorrível ou metastática e progressão clinicamente significativa da doença (maior que 20% ao ano), sintomas clínicos atribuídos às metástases ou grande volume tumoral, a terapia sistêmica é recomendada. Porém, existe uma necessidade por terapias seguras com evidência clínica robusta. (54)

Os estudos que sustentam a indicação da quimioterapia sistêmica são pequenos e heterogêneos, com taxas de resposta em torno de 15%. Devido à toxicidade à ausência de impacto documentado em estudo randomizado, seu uso tem sido restrito aos pacientes com doença em progressão rápida e àqueles previamente expostos a um inibidor de tirosina-quinase (como vandetanibe). (54)

O papel da terapia com radionuclídeos é controverso. Tem-se mostrado em pequenos estudos que a taxa de resposta varia entre 15% e 35% para algumas opções. Contudo, a Associação Americana de Tireoide sugere que o emprego de radionuclídeos deve ser limitado ao cenário investigacional. (54)

2. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA PROPOSTA

Caprelsa® (vandetanibe) é a única terapia-alvo aprovada para o tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático. (19) Caprelsa tem atividade documentada em estudo de fase III. Em comparação com placebo, o vandetanibe mostrou aumento significativo da sobrevida livre de progressão (HR 0,46, $p < 0,001$) e da taxa de resposta (0% vs. 28%, $p < 0,0001$). A Tabela 1 apresenta as principais características do medicamento e a Figura 3 apresenta a estrutura molecular do vandetanibe .

Tabela 1. Características do Caprelsa® (vandetanibe).

| | |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Apresentações | Comprimidos revestidos de 100 mg em embalagens com 30 comprimidos. Comprimidos revestidos de 300 mg em embalagens com 30 comprimidos. |
| Via de administração | Via oral. |
| Indicação | Tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático. |
| Posologia | 300 mg uma vez ao dia ou três comprimidos de 100 mg uma vez ao dia. |

Adaptado de Bula do Caprelsa. (19)

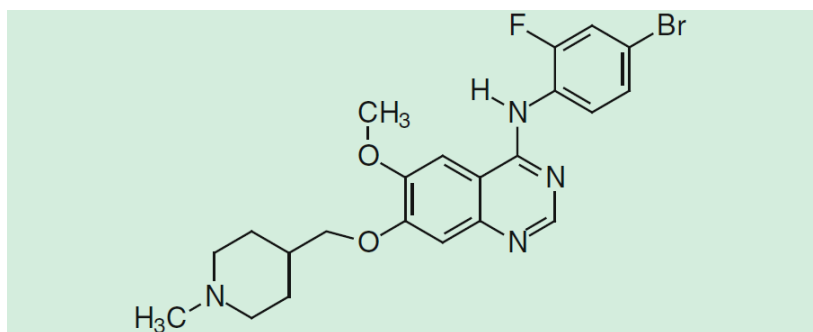


Figura 3. Estrutura molecular do vandetanibe. (20)

2.1. Mecanismo de ação

O vandetanibe é um antagonista do receptor de fator de crescimento endotelial vascular 2 (VEGFR-2), receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR ou HER1 ou ErbB1) e RET

quinase. (21) *In vitro*, atua inibindo a migração da célula endotelial estimulada pelo fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), proliferação, sobrevivência e angiogênese. *In vivo*, reduz a angiogênese, permeabilidade dos vasos tumorais e densidade microvascular do tumor. (19) A Figura 4 ilustra o mecanismo de ação de vandetanibe e a Tabela 2 apresenta o resumo da atividade anticancerígena do medicamento.

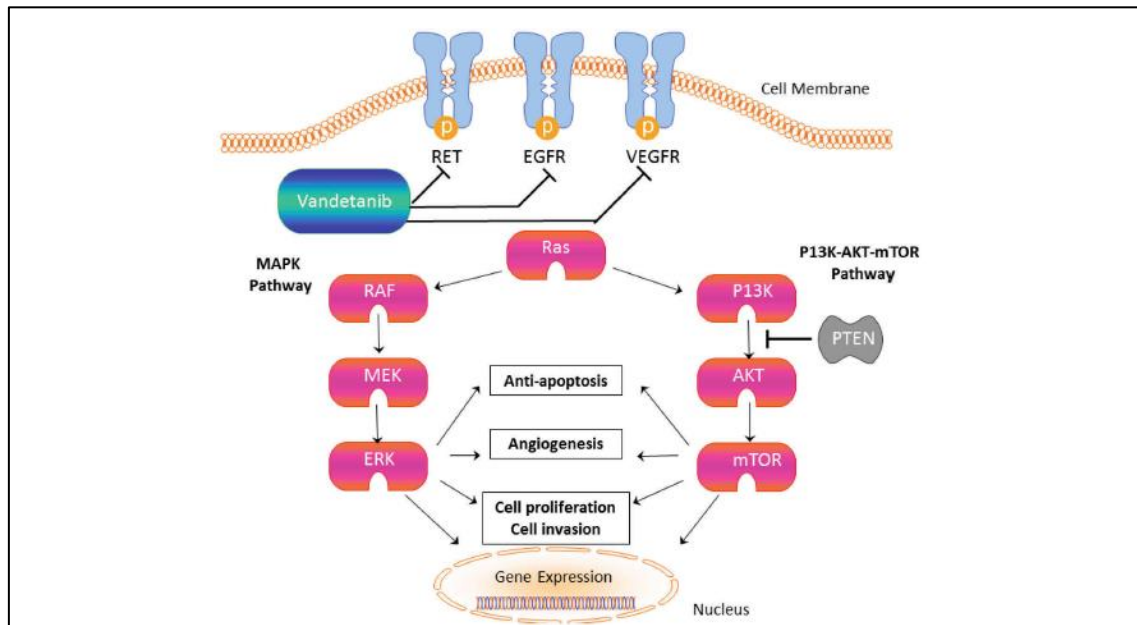


Figura 4. Mecanismo de ação do vandetanibe.

Tabela 2. Resumo da atividade anticancerígena de vandetanibe. Todos os efeitos foram observados *in vivo*, exceto quando indicado. Frampton, 2012. (20)

EFEITOS ANTIPROLIFERATIVOS

- Inibição de VEGF e EGFR estimulados pela proliferação de HUVEC *in vitro*; (22)
- Inibição da proliferação de RET-dependente de células MTC humanas *in vitro*; (23,24)

EFEITOS ANTI-ANGIOGÊNICOS

- Inibição da sinalização de VEGF e angiogênese (modelos de roedores); (22)
- inibição da angiogênese induzida por tumor (modelo murino); (22)
- Inibição da angiogênese e redução da densidade de microvasculares de tumores em modelos de ratos ortotópicos de câncer de pulmão humano, gástrico, pancreático e renal; (25–28)

EFEITOS ANTITUMORAIS

- Inibição do crescimento dependente de EGFR de células tumorais humanas (de pulmão) e crescimento dependente de RET de linhas celulares PTC humanas *in vitro*; (29,30)

- Inibição do crescimento de linhas de células tumorais humanas (próstata, pulmão, mama, ovário, vulva e colorretal) *in vitro*; (22)
- Inibição do crescimento tumoral dependente de EGFR no modelo de xenoenxerto humano (pulmão); (31)
- Inibição do crescimento tumoral em modelos de xenoenxerto humano (CTM, próstata, pulmão, mama, ovário, vulva e colorretal);(22–24)
- Inibição do crescimento tumoral em modelos murino singênico de tumor (pulmão e melanoma); (22)
- Inibição do crescimento tumoral em modelos de camundongos ortotópicos de tireoide anaplásica humano, pulmão, gástrico, pancreático e renal; (25–28,32,33)
- Inibição da metástase tumoral em modelos ortotópicos de pulmão humano, pancreático e renal. (26,28,33)

VEGF: Fator de crescimento endotelial vascular; EGFR: Receptor do fator de crescimento epidérmico; HUVEC: Células endoteliais de veia umbilical humana; CTM: câncer de tireoide medular.

2.2. Farmacocinética

A farmacocinética de vandetanibe 300 mg é caracterizada pela depuração de 13,2 L/h, volume de distribuição de aproximadamente 7.450 L e tempo de meia-vida de aproximadamente 19 dias em pacientes com carcinoma medular de tireoide. Sua absorção é lenta, atingindo pico de concentração plasmático em uma mediana de 6 horas, podendo variar entre 4 a 10 horas após a administração oral. Em relação à excreção, após uma única dose de ¹⁴C-vandetanibe, aproximadamente 69% é recuperado (44% nas fezes e 25% na urina). (19)

3. EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

3.1. Questão do Estudo

Para a revisão da literatura, a questão de pesquisa foi estruturada no formato PICO (Tabela 3).

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

Tabela 3. Questão estruturada no formato PICO.

| | |
|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| P - População | Pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático. |
| I - Intervenção | Caprelsa [®] (vandetanibe). |
| C - Comparação | Sem restrição de comparadores. |
| O - Desfechos | Avaliação clínica: eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental. |
| Desenho de Estudo | Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas. |

3.2. Estratégia de busca

3.2.1. Fontes de dados

Buscaram-se metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais e avaliações econômicas que avaliaram o vandetanibe no tratamento de pacientes com câncer medular de tireoide irresssecável localmente avançado ou metastático. As buscas eletrônicas foram realizadas até o final de julho de 2018 nas bases de dados: *The Cochrane Library*, MEDLINE via Pubmed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD) (Anexo 1).

Buscas complementares foram conduzidas em *websites* de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram

adicionalmente Google® e outras ferramentas *online*. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e *abstracts* de publicações selecionadas.

3.2.2. Vocabulário controlado

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dado especificamente. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais. As estratégias de buscas encontram-se descritas no Anexo 2.

3.3. Critérios de seleção e exclusão dos artigos

Foram incluídos artigos completos que atenderam às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos, estudos observacionais e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes com câncer medular de tireoide irresssecável, sintomático, localmente avançado ou metastático que utilizaram o vandetanibe;
- Sem restrição de comparadores.

Não foram utilizados limites para desfechos na busca por evidências clínicas.

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: revisões narrativas, estudos que avaliaram a intervenção de interesse em posologia que não consta na bula, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), relatos ou séries de casos.

3.4. Critérios de qualidade

Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

3.4.1. Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (34), as publicações incluídas na revisão foram analisadas conforme o questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da “força” da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo. As fichas de avaliação crítica encontram-se no Anexo 4 deste documento.

3.4.2. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (34), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho.

O processo de graduação da qualidade da evidência segue o fluxograma descrito no Anexo 5

3.5. Resultados da busca realizada

3.5.1. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 271 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram 10 estudos para leitura na íntegra. Desses, cinco estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão. (Figura 5; Tabela 4).

Os resumos das principais características, resultados e classificação para o nível de evidência e grau de recomendação estão demonstrados na Tabela 5.

Os estudos avaliados na íntegra e excluídos, assim como seus motivos para exclusão são apresentados no Anexo 6.

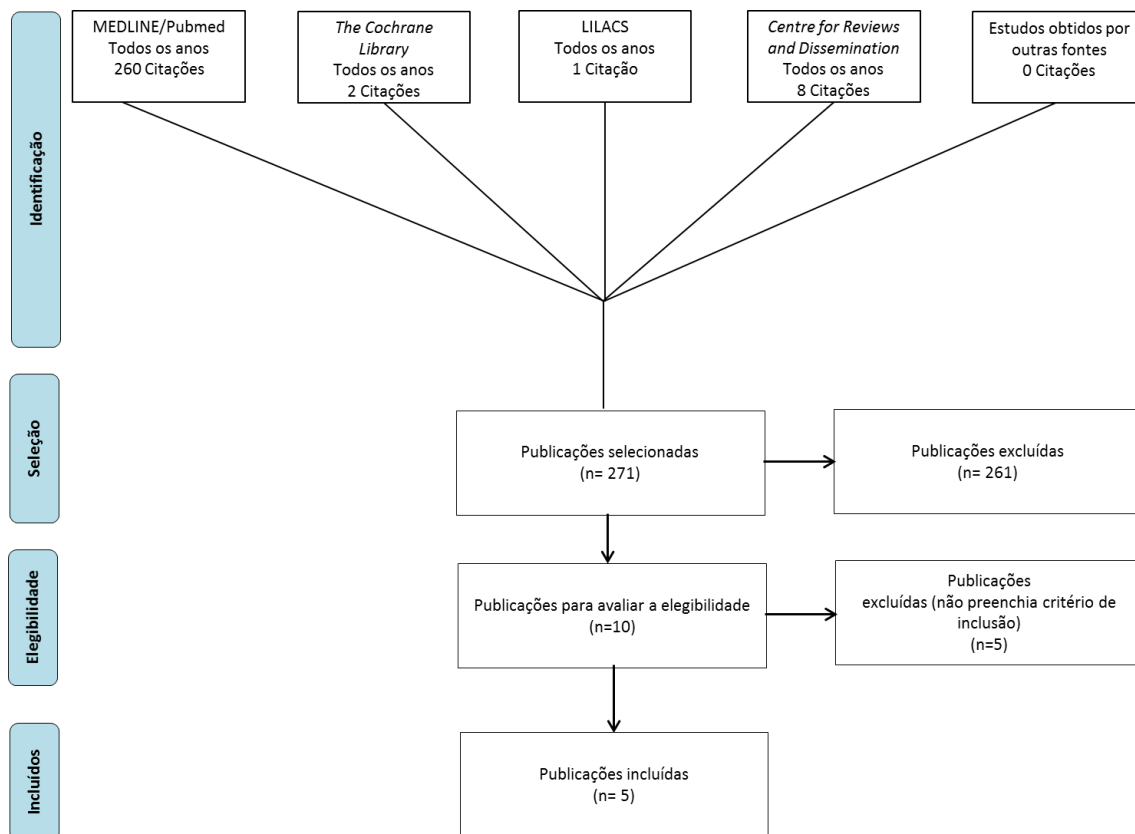


Figura 5. Fluxograma de seleção de estudos.

LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Tabela 4. Publicações incluídas na revisão da literatura após avaliação do texto completo.

| Autores | Publicação | Ano | Referência |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------|------------|
| Ensaio clínico de fase III | | | |
| Wells et al. | <i>Journal Of Clinical Oncology</i> | 2012 | (35) |
| Ensaio clínico de fase I/II e II | | | |
| Uchino et al. | <i>Endocrine Practice Rapid Electronic Article In Press</i> | 2016 | (14) |
| Leboulleux et al. | <i>Lancet Oncol</i> | 2012 | (36) |
| Wells et al. | <i>Journal Of Clinical Oncology</i> | 2010 | (37) |
| Estudo observacional | | | |
| Chougnnet et al. | <i>Thyroid</i> | 2015 | (38) |

3.5.2. Descrição dos estudos selecionados

Ensaio clínico de fase III

Estudo ZETA

Um estudo internacional, de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, conduzido por Wells *et al.*, 2012 (35), foi realizado a fim de avaliar o uso de vandetanibe 300 mg/dia no tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático. O desfecho primário avaliado foi a SLP. Outras avaliações incluíram taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença em 24 semanas, duração da resposta, SG, resposta bioquímica (diminuição dos níveis séricos de calcitonina e CEA) e tempo de piora da dor.

Foram incluídos pacientes adultos com neoplasia medular de tireoide irressecável, localmente avançada ou metastática, hereditária ou esporádica. Como critérios de exclusão foram considerados a presença de disfunção cardíaca, hematopoiética, hepática ou renal significativa e administração de quimioterapia e/ou radioterapia dentro de quatro semanas antes da randomização.

Entre dezembro de 2006 e novembro de 2007, 331 pacientes foram recrutados em 23 países e randomizados para receber vandetanibe oral em uma dose inicial de 300 mg/dia (n=231) ou placebo (n=100) até a progressão da doença. A média de idade dos pacientes foi de 52 anos.

A maioria dos pacientes tinha doença esporádica (90%) e apresentava doença metastática (95%) no início do estudo. Catorze pacientes tratados com vandetanibe e três com placebo tinham apenas doença localmente avançada irressecável.

No momento da análise de eficácia (mediana de acompanhamento de 24 meses), 124 pacientes (37%) apresentaram progressão da doença e 48 (15%) morreram. Observou-se um aumento significativo da SLP em pacientes que receberam vandetanibe em comparação com placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,46; intervalo de confiança [IC] 95%: 0,31 a 0,69; $p < 0,001$; Figura 6).

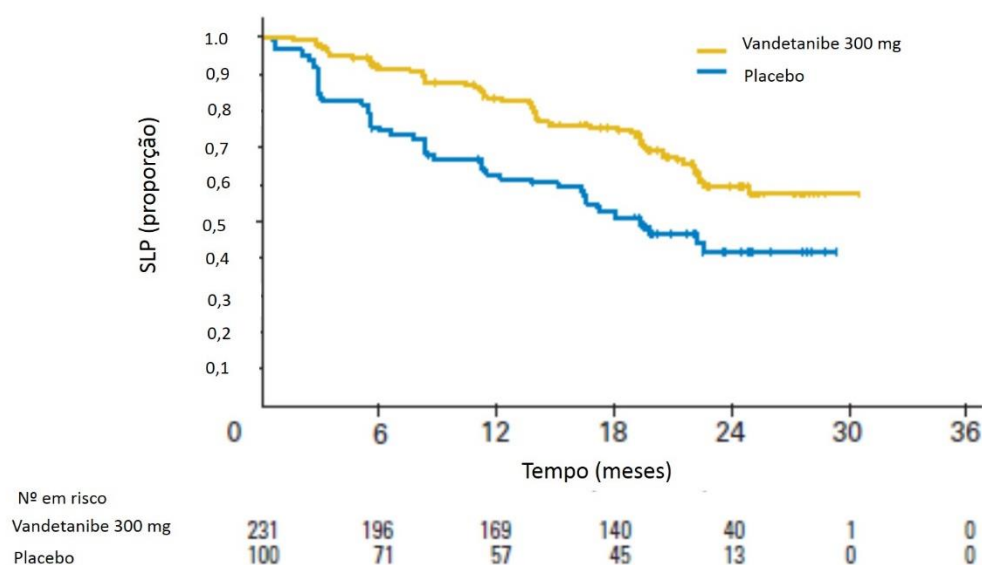


Figura 6. Curva de Kaplan Meier para SLP na população por intenção de tratar. Well, 2012. (35)

A mediana da SLP para os pacientes que receberam vandetanibe não foi atingida. Contudo, baseado na estatística dos dados, a mediana da SLP prevista foi de 30,5 meses (IC 95%: 25,5 a 36,5 meses). Para o grupo placebo, a mediana da SLP foi de 19,3 meses.

Vandetanibe também mostrou vantagens significativas em comparação ao placebo na taxa de resposta objetiva (45% vs. 13%; *odds ratio* [OR]: 5,48; IC 95%: 2,99 a 10,79; $p < 0,001$), taxa de controle da doença (97% vs. 71%; OR: 2,64; IC 95%: 1,48 a 4,69; $p = 0,001$) e taxas de resposta bioquímica de calcitonina (69% vs. 3%; OR: 72,9; IC 95%: 26,2 a 303,2; $p < 0,001$) e CEA (52 vs. 2%; OR: 52,0; IC 95%: 16,0 a 320,3; $p < 0,001$). Os dados de SG foram imaturos no corte de dados (HR: 0,89; IC 95%: 0,48 a 1,65).

A duração mediana do tratamento foi de 90,1 semanas (vandetanibe) e 39,9 semanas (placebo). Trinta e um pacientes descontinuaram o tratamento durante a fase randomizada devido a ocorrência de evento adverso (EA): 28 (12%) que receberam vandetanibe e três (3%) que receberam placebo. Os EAs (de qualquer gravidade) que ocorreram mais frequentemente com o tratamento com vandetanibe comparado com o placebo incluíram diarreia (56% vs. 26%), náusea (33% vs. 16%), hipertensão arterial (32% vs. 5%) e cefaleia (26% vs. 9%).

Os resultados do estudo mostraram que o vandetanibe apresentou eficácia terapêutica no tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático.

Ao interpretar os resultados de SG do estudo (HR: 0,89; IC 95%: 0,48 a 1,65) é importante considerar que o desenho do estudo foi desenhado para detectar uma diferença de risco em

SLP, não de SG. Por ética, os pacientes com progressão objetiva documentada que receberam placebo podiam escolher ser tratados com vandetanibe sem cegamento. Como mais de 80% (58/71) dos pacientes vivos após a descontinuação do placebo escolheram receber vandetanibe, o estudo tem serias limitações para estimar SG (enviés por cruzamento).

Ensaio clínico de fase I/II e II

Uchino 2016

O estudo multicêntrico, de fase I/II, aberto, não-randomizado realizado por Uchino *et al.*, 2016 (14), avaliou a segurança e tolerabilidade do vandetanibe em pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático.

Foram elegíveis pacientes japoneses, com idade ≥ 20 anos, carcinoma medular de tireoide confirmado histologicamente, localmente avançado irressecável ou metastático, hereditário ou esporádico, com *performance status* 0–2 e expectativa de vida ≥ 6 meses.

Os pacientes receberam vandetanibe (300 mg/dia). Foi administrada uma dose inicial reduzida de 200 mg/dia em pacientes com insuficiência renal moderada (depuração da creatinina ≥ 30 a <50 ml/min). Foi permitido a redução de dose para 200 ou 100 mg/dia para o manejo dos EAs.

Os desfechos primários avaliados foram segurança e tolerabilidade. Eficácia e farmacocinética também foram analisados. A análise final dos dados foi realizada uma vez que todos os pacientes com doença avaliada na linha de base tinham sido seguidos até à progressão ou durante 56 semanas.

Quatorze pacientes receberam vandetanibe. Todos os pacientes tiveram pelo menos um EA e sete (50%) tiveram EAs com grau ≥ 3 . Os EAs comuns incluíram diarreia (79%), hipertensão (64%) e *rash* (43%). Quatro pacientes relataram um total de cinco EAs sérios.

Onze pacientes (79%) tiveram interrupções de dose e oito (57%) tiveram reduções de dose. Um paciente interrompeu o tratamento devido à ocorrência de EA sério (doença pulmonar intersticial).

Para os 13 pacientes analisados quanto à eficácia, a taxa de resposta objetiva foi de 38% (IC 95%: 13,9 a 68,4%). Em geral, a melhor resposta objetiva foi a resposta parcial confirmada em cinco (38%) pacientes e doença estável ≥ 12 semanas em oito (62%) pacientes. A SLP foi de 100% e 85% aos 6 e 12 meses, respectivamente.

Os autores concluíram que o uso de vandetanibe foi considerado benéfico em pacientes japoneses com carcinoma medular de tireoide avançado irresssecável ou metastático.

Leboulleux 2012

Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase II, conduzido por Leboulleux *et al.*, 2012 (36), foi realizado a fim de avaliar a eficácia e segurança de vandetanibe no tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado ou metastático.

Foram incluídos adultos, com idade ≥ 18 anos, carcinoma da tireoide diferenciado localmente avançado ou metastático (papilar, folicular ou pouco diferenciado) em 16 centros médicos na Bélgica, Dinamarca, França, Noruega, Espanha, Suécia e Suíça.

Os pacientes elegíveis foram randomizados em uma proporção de 1:1 para receber vandetanibe 300 mg/dia (grupo vandetanibe) ou placebo (grupo placebo). O desfecho primário foi a SLP na população por intenção de tratar com base na avaliação do investigador.

Entre 28 de setembro de 2007 e 16 de outubro de 2008, foram incluídos 72 e 73 pacientes para os grupos vandetanibe e placebo, respectivamente.

No momento do *cutoff* dos dados (2 de dezembro de 2009), 113 (78%) pacientes apresentaram progressão (52 [72%] pacientes no grupo vandetanibe e 61 [84%] no grupo placebo) e 40 (28%) evoluíram ao óbito (19 [26%] pacientes no grupo vandetanibe e 21 [29%] no grupo placebo).

Os pacientes que receberam vandetanibe apresentaram maior SLP comparados aos que receberam placebo (HR: 0,63; IC 60%: 0,54 a 0,74; $p=0,008$). A mediana da SLP foi de 11,1 meses (IC 95%: 7,7 a 14,0) para os pacientes do grupo vandetanibe e de 5,9 meses (IC 95%: 4,0 a 8,9) para os pacientes do grupo placebo (Figura 7).

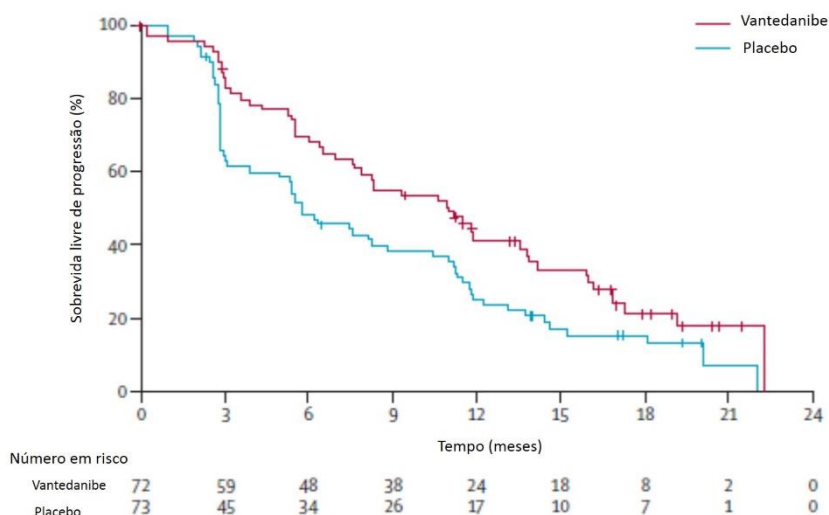


Figura 7. Curva de Kaplan Meier para SLP. Leboulleux, 2012. (36)

Os EAs mais comuns de grau ≥ 3 foram o prolongamento do QTc (dez [14%] de 73 pacientes no grupo vandetanibe *versus* nenhum no grupo placebo), diarreia (sete [10%] *versus* nenhum), astenia (5 [7%] *versus* três [4%]) e fadiga (quatro [5%] *versus* nenhum). Dois pacientes do grupo vandetanibe e um do grupo placebo morreram de EAs sérios relacionados com o tratamento (hemorragia de metástases cutâneas e pneumonia no grupo vandetanibe e pneumonia no grupo placebo).

O estudo concluiu que o vandetanibe é o primeiro medicamento alvo a mostrar evidência de eficácia em um estudo randomizado de fase II em pacientes com carcinoma da tireoide diferenciado localmente avançado ou metastático.

Wells 2010

Wells *et al.*, 2010 (37), realizam um estudo de fase II, aberto, conduzido em 7 centros para avaliar a eficácia e segurança de vandetanibe no tratamento de pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado hereditário.

Os pacientes com carcinoma medular de tireoide hereditário localmente avançado irresssecável ou metastático receberam tratamento inicial com vandetanibe oral de 300 mg/dia. A dose foi ajustada adicionalmente em alguns pacientes de acordo com a toxicidade observada até à progressão da doença ou a qualquer outro critério de retirada. A resposta objetiva ao tumor foi o desfecho primário avaliado.

No total, trinta pacientes receberam tratamento inicial com vandetanibe 300 mg/dia.

De acordo com as avaliações do investigador, 20% dos pacientes (n=6) apresentaram uma resposta parcial confirmada (mediana de duração da resposta no momento do *cutoff* dos dados: 10,2 meses). Um adicional de 53% dos pacientes (n=16) apresentaram doença estável em ≥ 24 semanas, o que resultou em uma taxa de controle da doença de 73% (n=22).

Em 24 pacientes, os níveis séricos de calcitonina apresentaram uma diminuição de 50% ou mais em relação ao valor basal mantido por pelo menos 4 semanas, 16 pacientes apresentaram redução nos níveis de CEA.

A mediana de duração da terapia com vandetanibe foi de 18,8 meses (intervalo: 0,6 a 38,4 meses). Sete pacientes (23%) descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de EAs, cinco dos quais foram considerados pelo investigador como sendo relacionados ao vandetanibe. Os EAs mais comuns foram diarreia (70%), *rash* (67%), fadiga (63%) e náusea (63%).

Neste estudo, o vandetanibe demonstrou respostas parciais objetivas duradouras e controle da doença com um perfil de EA gerenciável. Estes resultados demonstram que o vandetanibe pode proporcionar uma opção terapêutica eficaz em pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado hereditário.

Estudo observacional

Chougnnet 2015

Chougnnet *et al.*, 2015 (38), realizaram um estudo observacional retrospectivo com o objetivo de descrever o perfil de toxicidade e a taxa de resposta ao tratamento com vandetanibe na França.

No total, 60 pacientes foram tratados com vandetanibe de agosto de 2010 a fevereiro de 2012, sendo 39 do sexo masculino. A mediana de idade dos pacientes com diagnóstico de carcinoma medular de tireoide foi de 48 anos (intervalo 8-82 anos) e a mediana de idade ao início do tratamento com vandetanibe foi de 58 anos (variação de 11-83 anos). A maioria dos pacientes (n=48; 80%) apresentou doença esporádica e seis pacientes tinham a forma hereditária (neoplasia endócrina múltipla tipo 2A e tipo 2B).

Cinquenta e seis (93%) apresentavam doença metastática no mediastino (82%), ossos (65%), fígado (53%) ou pulmão (53%) e quatro tinham doença localmente avançada.

No momento da avaliação do estudo, com uma mediana de seguimento de 20 meses e uma mediana de duração de tratamento de 9,7 meses (intervalo de 0,3-36 meses), 15 pacientes continuavam o tratamento com vandetanibe (intervalo de 18-36 meses). A mediana da SLP foi de 16,1 meses (Figura 8).

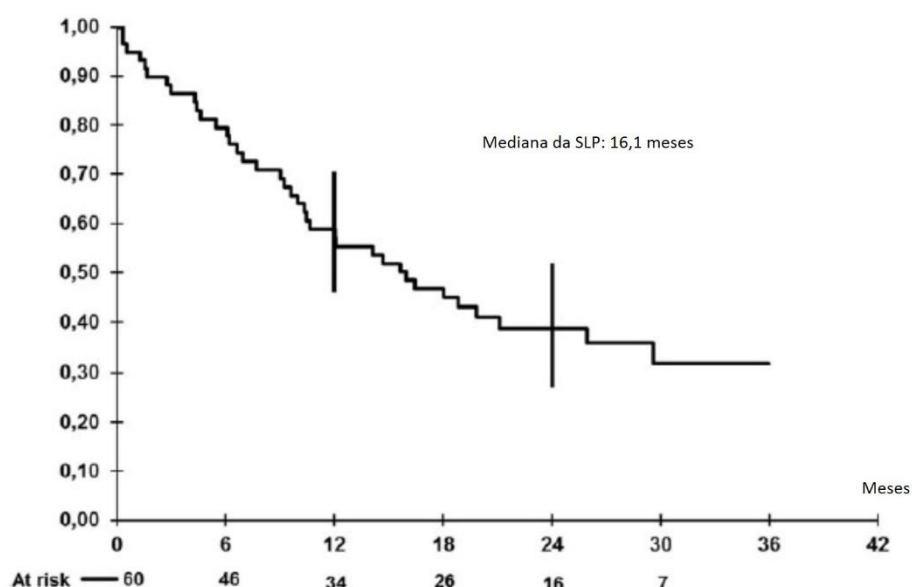


Figura 8. SLP a partir da iniciação do vandetanibe. Chougnet, 2015. (38)

Nota: 15 pacientes ainda estavam sendo tratados no final da coleta de dados.

Vinte e cinco pacientes interromperam o tratamento devido à progressão da doença (intervalo 0,3-29 meses). Melhor resposta tumoral foi uma resposta completa em um paciente, uma resposta parcial em 12 (20%), doença estável em 33 (55%) e progressão em sete pacientes (12%).

Em relação à segurança, todos os pacientes tiveram pelo menos um EA durante o tratamento. Os principais EAs foram toxicidade cutânea, diarreia e astenia. Dezesesseis pacientes (27%) descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de toxicidade e um paciente morreu devido à toxicidade cardíaca induzida por vandetanibe.

O estudo concluiu que vandetanibe é uma opção eficaz em pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado. Os EAs devem ser cuidadosamente monitorizados e minimizados através da educação tanto dos pacientes como dos profissionais de saúde através da aplicação de tratamento sintomático e redução da dose.

3.5.3. Resumo das principais características, relevância e limitações dos estudos incluídos.

Tabela 5. Resumo dos estudos incluídos na revisão sistemática.

| Autor, data | Estudo ZETA (35) | Uchino 2016 (14) | Leboulleux 2012 (36) | Wells 2010 (37) | Chougnet 2015 (38) |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| País onde estudo foi realizado | - | Multicêntrico. | 16 centros médicos na Bélgica, Dinamarca, França, Noruega, Espanha, Suécia e Suíça. | - | França. |
| Desenho | Estudo internacional, de fase III, randomizado, duplo-cego, placebo-controlado. | Estudo de fase I/II, aberto, não-randomizado. | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, de fase II. | Estudo de fase II, aberto. | Estudo observacional retrospectivo. |
| População | Pacientes adultos com neoplasia medular de tireoide irressecável, localmente avançada ou metastática, hereditária ou esporádica. | Pacientes japoneses, com idade ≥ 20 anos, carcinoma medular de tireoide confirmado histologicamente, localmente avançado irressecável ou metastático, hereditário ou esporádico, com <i>performance status</i> 0–2 e expectativa de vida ≥ 6 meses. | Pacientes adultos, com idade ≥ 18 anos, carcinoma da tireoide diferenciado localmente avançado ou metastático. | Pacientes com carcinoma medular de tireoide hereditário localmente avançado irressecável ou metastático. | Pacientes com carcinoma medular de tireoide. |
| Intervenção e comparadores | Vandetanibe oral de 300 mg/dia (n=231) ou placebo (n=100). | Vandetanibe oral de 300 mg/dia (n=14) | Vandetanibe 300 mg/dia (n=72) ou placebo (n=73). | Vandetanibe 300 mg/dia (n=30) | Vandetanibe 300 mg/dia (n=60) |

| Autor, data | Estudo ZETA (35) | Uchino 2016 (14) | Leboulleux 2012 (36) | Wells 2010 (37) | Chougnet 2015 (38) |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Desfechos | Desfecho primário: SLP; Desfechos secundários: taxa de resposta objetiva, taxa de controle da doença em 24 semanas, duração da resposta, SG, resposta bioquímica e tempo de piora da dor. | Segurança, tolerabilidade e eficácia. | Desfecho primário: SLP e segurança. | Desfecho primário: resposta objetiva ao tumor. Desfecho secundário: segurança. | Desfecho primário: SLP e segurança. |
| Resultados | <p><u>Desfecho primário</u></p> <p>Aumento significativo da SLP em pacientes que receberam vandetanibe <i>versus</i> placebo (HR: 0,46; IC 95%: 0,31 a 0,69; p<0,001).</p> <p><u>Desfecho secundário</u></p> <p>Vandetanibe também mostrou vantagens significativas em comparação ao placebo na taxa de resposta objetiva (45% vs. 13%; OR: 5,48; IC</p> | <p><u>Segurança e tolerabilidade</u></p> <p>- Todos os pacientes tiveram pelo menos um EA e sete (50%) tiveram EAs com grau ≥ 3;</p> <p>- EAs comuns incluíram diarreia (79%), hipertensão (64%) e <i>rash</i> (43%);</p> <p>- Onze pacientes (79%) tiveram interrupções de dose e oito (57%) tiveram reduções de dose.</p> <p><u>Eficácia</u></p> | <p><u>SLP</u></p> <p>- Os pacientes que receberam vandetanibe apresentaram maior SLP comparados aos que receberam placebo (HR: 0,63; IC 60%: 0,54 a 0,74; p=0,008);</p> <p>- A mediana da SLP foi de 11,1 meses (IC 95%: 7,7 a 14,0) para os pacientes do grupo vandetanibe e de 5,9 meses (IC 95%: 4,0 a 8,9) para os pacientes do grupo placebo.</p> <p><u>Segurança</u></p> | <p><u>Desfecho primário</u></p> <p>- 20% dos pacientes (n=6) apresentaram uma resposta parcial confirmada. Um adicional de 53% dos pacientes (n=16) apresentaram doença estável em ≥ 24 semanas, o que resultou em uma taxa de controle da doença de 73% (n=22).</p> <p><u>Desfecho secundário</u></p> <p>- Sete pacientes (23%) descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de EAs, cinco</p> | <p><u>Eficácia</u></p> <p>- Mediana da SLP foi de 16,1 meses;</p> <p>- Melhor resposta tumoral foi uma resposta completa em um paciente, uma resposta parcial em 12 (20%), doença estável em 33 (55%) e progressão em sete pacientes (12%).</p> <p><u>Segurança</u></p> <p>- Todos os pacientes tiveram pelo menos um EA durante o tratamento. Os principais EAs foram toxicidade cutânea,</p> |

| Autor, data | Estudo ZETA (35) | Uchino 2016 (14) | Leboulleux 2012 (36) | Wells 2010 (37) | Chougnet 2015 (38) |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | 95%: 2,99 a 10,79; p<0,001), taxa de controle da doença (97% vs. 71%; OR: 2,64; IC 95%: 1,48 a 4,69; p=0,001) e taxas de resposta bioquímica de calcitonina (69% vs. 3%; OR: 72,9; IC 95%: 26,2 a 303,2; p<0,001) e CEA (52 vs. 2%; OR: 52,0; IC 95%: 16,0 a 320,3; p<0,001). Os dados de SG foram imaturos no corte de dados (HR: 0,89; IC 95%: 0,48 a 1,65). | - Taxa de resposta objetiva foi de 38% (IC 95%: 13,9 a 68,4%); - SLP foi de 100% e 85% aos 6 e 12 meses, respectivamente. | - EAs mais comuns de grau ≥ 3 foram o prolongamento do QTc, diarreia, astenia e fadiga; - Dois pacientes do grupo vandetanibe e um do grupo placebo morreram de EAs sérios relacionados com o tratamento. | dos quais foram considerados pelo investigador como sendo relacionados ao vandetanibe. - EAs mais comuns foram diarreia (70%), rash (67%), fadiga (63%) e náusea (63%). | diarreia e astenia. Dezesesseis pacientes (27%) descontinuaram o tratamento devido à ocorrência de toxicidade e um paciente morreu devido à toxicidade cardíaca induzida por vandetanibe. |
| Limitações | - | - | - | - | - |
| Nível de evidência/ Grau de recomendação | 1B/A | 2B/B | 1B/A | 2B/B | 2B/B |

SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; IC: intervalo de confiança; HR; *hazard ratio*; OR: *odds ratio*; CEA: antígeno carcinoembrionário; EA: eventos adversos.

4. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

4.1. Objetivo

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

4.2. População-alvo

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

4.3. Horizonte da análise

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

4.4. Perspectiva

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

4.5. Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi vandetanibe tendo como comparador o não tratamento (placebo), uma vez que, atualmente, não existem tratamentos de reembolso obrigatório no *rol*

de procedimentos da ANS para o tratamento do carcinoma medular de tireoide localmente avançado irresssecável ou metastático e vandetanibe é a única terapia sistêmica com aprovação da ANVISA e evidencia clínica em estudo fase III para esta indicação.

4.6. Taxa de desconto

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

4.7. Desfechos considerados

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

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

Equação 1. Razão de custo-utilidade incremental.

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

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

4.8. Modelo econômico

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

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

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

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

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

A Figura 9 representa esquematicamente a estrutura do modelo.

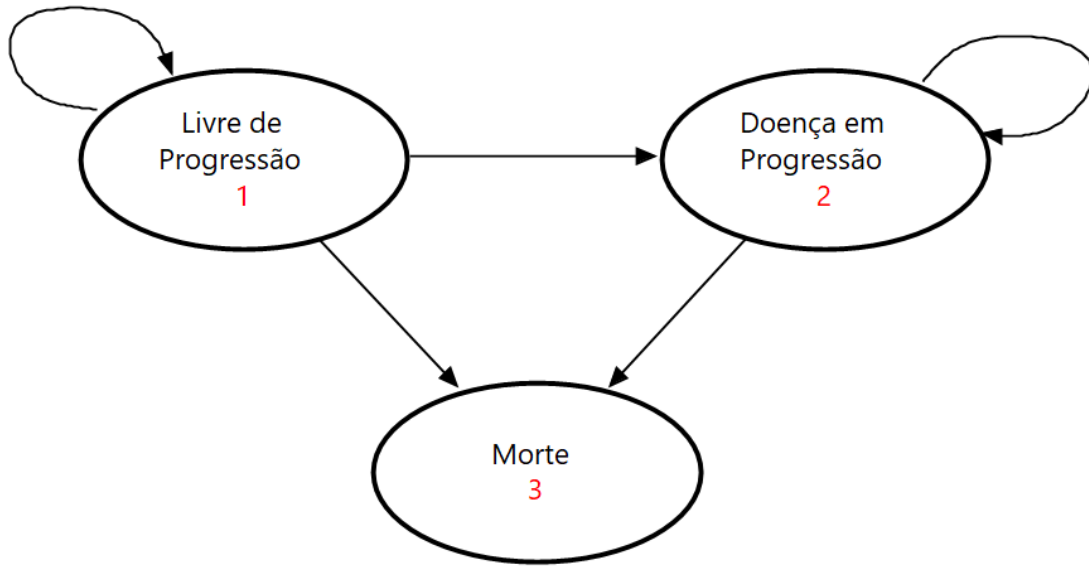


Figura 9. Representação esquemática do modelo.

4.9. Dados de eficácia

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

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

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

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

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

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

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

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

4.9.1. Sobrevida global

Conforme mencionado previamente, a curva de SG de vandetanibe foi ajustada através de uma variedade de funções paramétricas de sobrevivência, sendo a distribuição de Weibull, aquela de melhor ajuste. A Tabela 6 e Figura 10 apresentam os parâmetros utilizados para modelar a função paramétrica de Weibull e uma visualização das curvas projetadas, respectivamente. Assumiu-se uma curva equivalente para o grupo não tratado, uma vez que o estudo ZETA não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os grupos para SG. (35)

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

Tabela 6. Parâmetros da função de Weibull para parametrização da SG de vandetanibe.

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

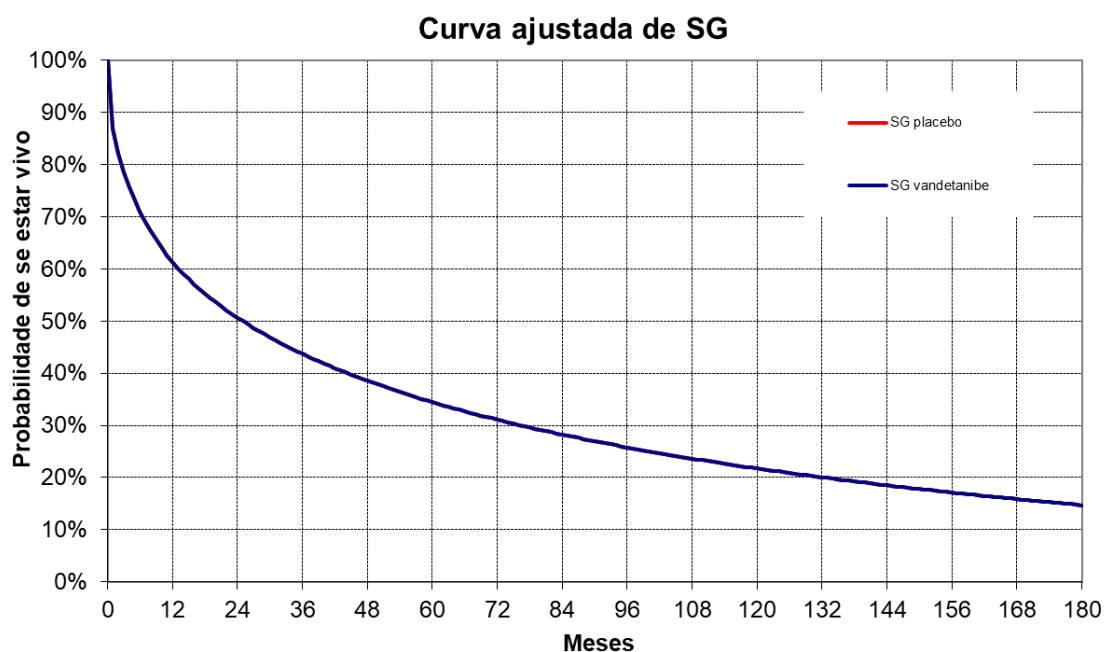


Figura 10. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).

4.9.2. Sobrevida livre de progressão

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

A Tabela 7 e Figura 11 apresenta os parâmetros utilizados para modelar a função paramétrica de Weibull, que apresentou o melhor ajuste aos dados de SLP, tanto para os pacientes tratados com vandetanibe, quanto para aqueles que não receberam tratamento ativo.

Tabela 7. Parâmetros da função exponencial para parametrização da SLP.

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

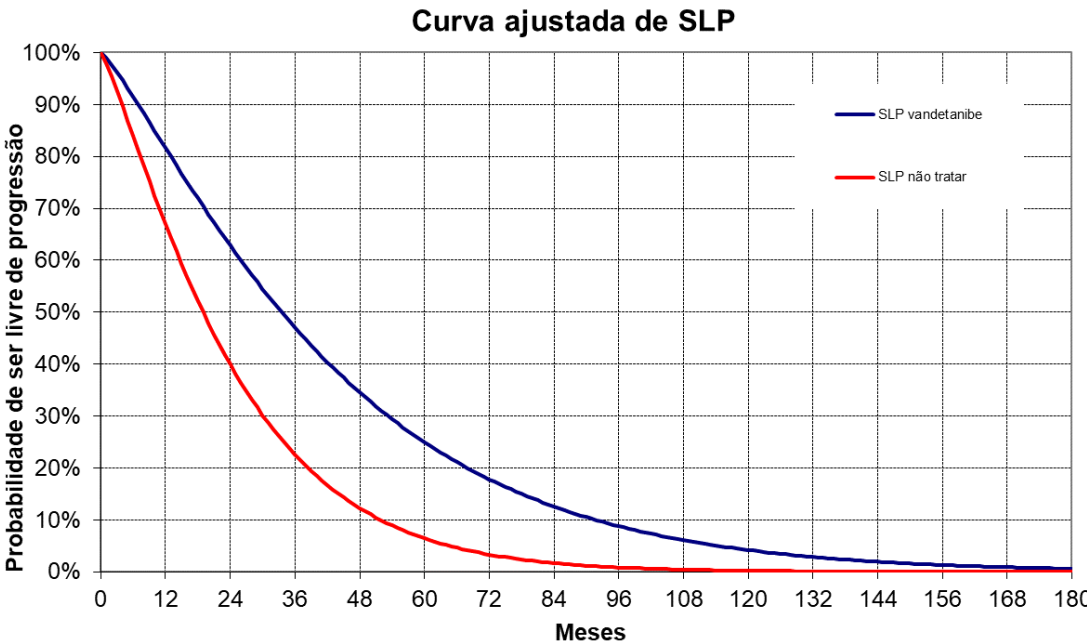


Figura 11. Parametrização das curvas de SLP de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).

4.9.3. Eventos adversos

A incidência de eventos adversos foi extraída de dados do estudo ZETA, considerando aqueles eventos de grau maior ou igual a 3, conforme apresentado na Tabela 8.

Tabela 8. Incidência de eventos adversos. (35)

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

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

4.10. Uso de recursos e custos

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

4.10.1. Custo de aquisição de medicamentos

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

A posologia foi definida conforme a orientação de bula de vandetanibe, conforme apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Posologias utilizadas por esquema de tratamento.

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

VO: via oral.

A Tabela 10 apresenta os custos de aquisição dos medicamentos utilizados na análise, enquanto a Tabela 11 apresenta o custo mensal de tratamento.

Tabela 10. Custo de aquisição de medicamentos.

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

Tabela 11. Custo mensal de tratamento (1 mês = 30,42 dias).

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

4.10.2. Custo de monitoramento

O padrão de uso de recursos para a definição do custo de monitoramento foi definido de acordo com o protocolo do estudo ZETA e está apresentado na Tabela 12.

Tabela 12. Padrão de uso de recursos - monitoramento.

| Procedimento | Ano 1 | Outros anos |
|-------------------|-------|-------------|
| Eletrocardiograma | 8 | 0,8 |
| Potássio | 8 | 0,8 |
| Cálcio | 8 | 0,8 |
| Magnésio | 8 | 0,8 |
| TSH | 8 | 0,8 |

Os custos foram definidos de acordo com a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM), 5ª edição e estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Custos de procedimentos - monitoramento.

| Procedimento | Custo unitário (R\$) |
|-------------------|----------------------|
| Eletrocardiograma | 48,06 |
| Potássio | 7,04 |
| Cálcio | 7,04 |
| Magnésio | 7,04 |
| TSH | 7,04 |

4.10.3. Custo do manejo de eventos adversos

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

Tabela 14. Custo do manejo de eventos adversos.

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

4.11. Resultados

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

Os resultados de custo e efetividade foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 48 anos (*lifetime*), com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos (Tabela 15).

Tabela 15. Resultados da análise de custo-utilidade (vandetanibe vs. não tratar).

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

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

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

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

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

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

4.12. Análise de sensibilidade

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

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

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 12 para o desfecho AVLP.

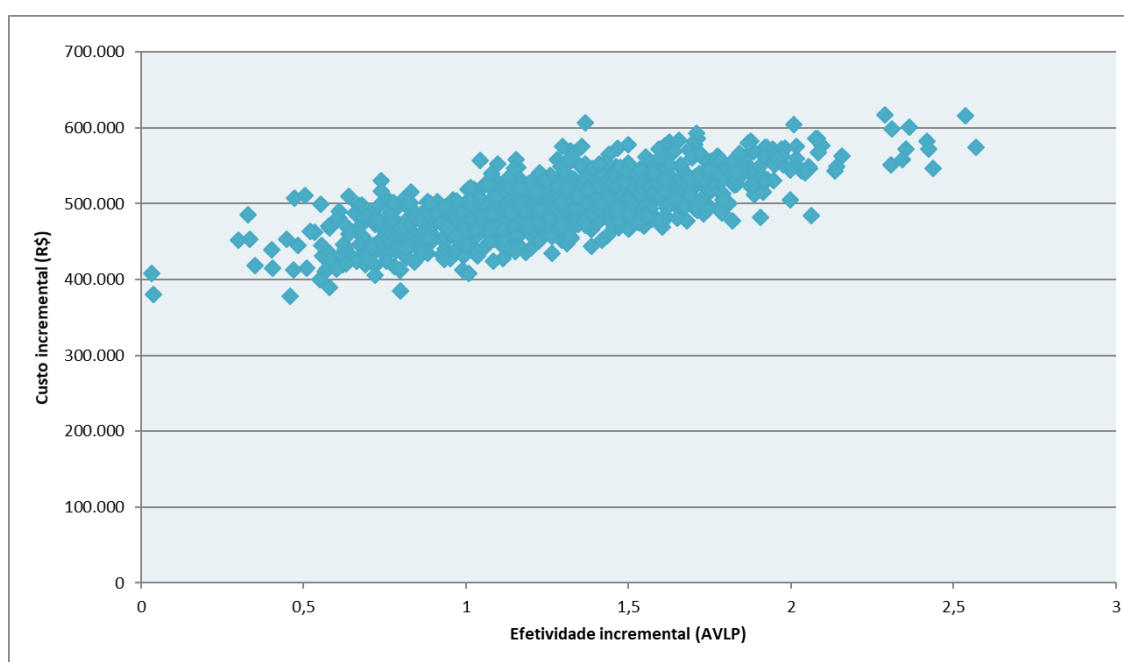


Figura 12. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade

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

5. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

5.1. Definição da população elegível

Para a definição da população elegível ao tratamento com vandetanibe, adotou-se um cenário epidemiológico, isto é, partindo-se da população total de adultos, no Brasil, foram aplicados dados epidemiológicos até se atingir a população de interesse (Figura 13).

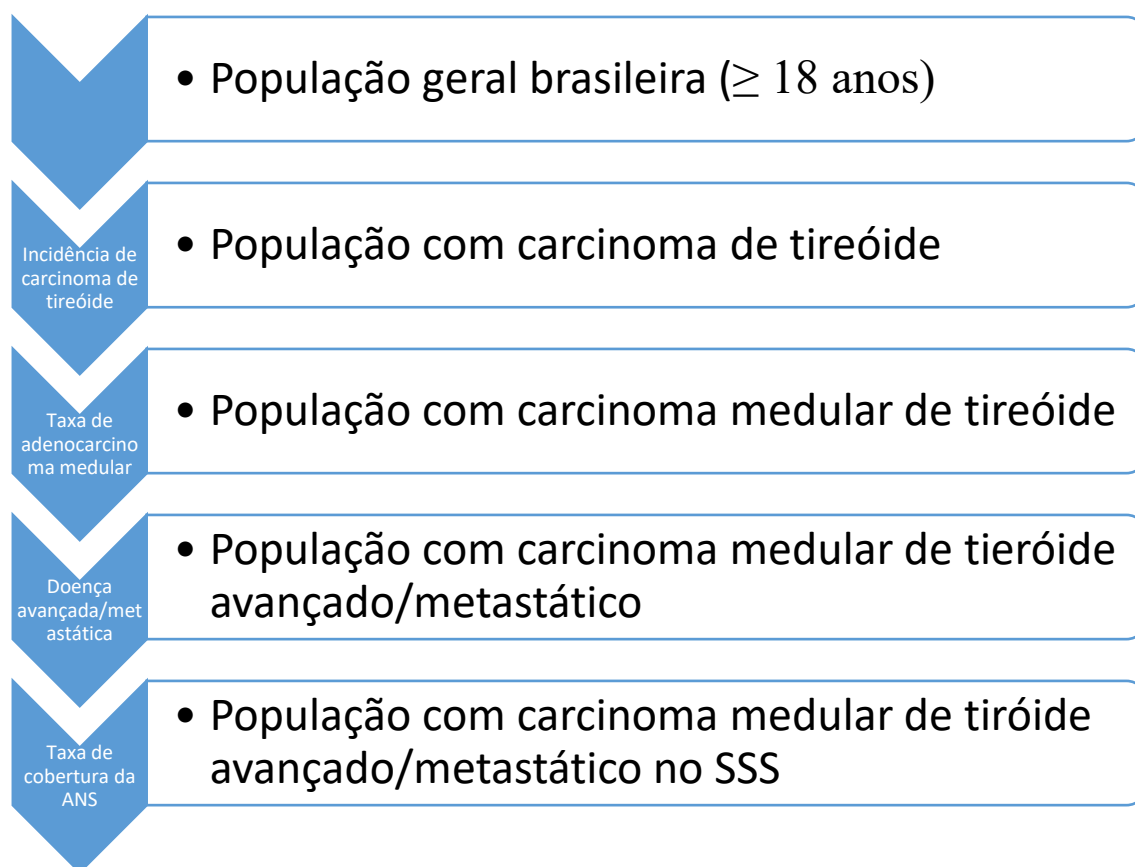


Figura 13. Fluxo para determinação da população elegível ao tratamento.

A partir do fluxo apresentado foi possível calcular a população elegível ao tratamento para os anos de 2020 a 2024 (Tabela 16).

Tabela 16. População elegível ao tratamento.

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

5.2. Custo de tratamento

O custo mensal de tratamento com vandetanibe foi definido conforme a Tabela 11.

O cálculo do custo anual de tratamento baseou-se no custo mensal multiplicado por 12 meses. Além disso, utilizou-se o tempo mediano de SLP, de acordo com o estudo ZETA (tempo estimado de 30,5 meses), equivalente a 2,5 anos para o cálculo do custo total de tratamento de um paciente com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático (Tabela 17). Ao tratamento com BSC atribuiu-se valor igual a zero.

Tabela 17. Custo de tratamento com vandetanibe.

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

5.3. Distribuição de mercado

O cenário de referência, sem a incorporação de vandetanibe ao SSS, assume que todos os pacientes são tratados com BSC. Já o cenário projetado, após a incorporação, considera uma adesão gradual ao medicamento, que se inicia com 10% do mercado ao final do primeiro ano, chegando até 50% ao final do quinto ano (Tabela 18).

Tabela 18. Distribuição de mercado: Cenário projetado.

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

BSC: *Best supportive care.*

5.4. Impacto orçamentário

Considerando-se as premissas de população elegível, custo de tratamento e distribuição de mercado adotadas nos itens anteriores foi possível o cálculo do impacto orçamentário resultante da incorporação de vandetanibe ao SSS (Tabela 19).

Tabela 19. Resultados da análise de impacto orçamentário.

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

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

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

É importante ressaltar que não existem tratamentos de reembolso obrigatório no rol de procedimentos da ANS para o tratamento do carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático e vandetanibe é a única terapia sistêmica com aprovação da ANVISA e evidencia clínica em estudo fase III para esta indicação.

A eficácia clínica e a segurança de vandetanibe em pacientes com carcinoma medular de tireoide localmente avançado irressecável ou metastático foram analisadas por meio de uma revisão sistemática da literatura. Foram incluídos cinco estudos, sendo um ensaio clínico de fase III (35), um estudo de fase I/II (14), dois estudos de fase II (36,37) e um estudo observacional (38).

O vandetanibe apresentou eficácia terapêutica significativa no tratamento de pacientes com câncer medular de tireoide avançado ou metastático. (14,35–38) Seu uso demonstrou respostas parciais objetivas duradouras e controle da doença com um perfil de EA gerenciável. (37),

Para a terapêutica de pacientes japoneses com carcinoma medular de tireoide avançado irressecável ou metastático, o uso de vandetanibe foi considerado benéfico, apresentando uma SLP de 100% e 85% aos 6 e 12 meses, respectivamente. (14)

O ensaio clínico de fase III demonstrou um prolongamento significativo da mediana de SLP no grupo de pacientes tratados com vandetanibe em comparação ao grupo tratado placebo. Adicionalmente, seu uso foi, em geral, bem tolerado. A maioria dos EAs foi manejável de acordo com os padrões da prática clínica isoladamente ou em combinação com a redução da dose do vandetanibe. A taxa de descontinuação do tratamento em função de toxicidade foi baixa entre os pacientes recebendo vandetanibe tendo em vista a mediana de duração do tratamento. (35)

Em estudo observacional, vandetanibe foi uma opção eficaz em pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado na França. Salientou-se apenas que os EAs devem ser cuidadosamente monitorizados e minimizados através da educação tanto dos pacientes como dos profissionais de saúde. (38)

Os resultados da análise de impacto orçamentário sugerem um impacto incremental ao orçamento do sistema de saúde suplementar menor ao milhão de Reais ao final do primeiro ano após a incorporação, atingindo um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente R\$ 10 milhões. Este montante acumulado representa um incremento de R\$ 0,28 por beneficiário no ANS.

5. REFERÊNCIAS

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

14. Uchino K, Komoda M, Tomomatsu J, Okamoto T, Horiuchi K, Tsuji A, et al. Safety and Tolerability of Vandetanib in Japanese Patients With Medullary Thyroid Cancer: a Phase I/II Open-Label Study. *Endocr Pract.* 2017;23(2):149–56.
15. Puñales MK, Rocha AP, Gross JL, Maia AL. [Medullary thyroid carcinoma: clinical and oncological features and treatment]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2004;48(1):137–46.
16. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, Gorges R, Sheu SY, Veit P, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Horm Metab Res.* 2008;40(3):210–3.
17. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs à Calcitonine (GETC). *Br J Cancer.* 2000;83(6):715–8.
18. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid.* 2001;11(12):1161–8.
19. AstraZeneca do Brasil Ltda. Caprelsa (vandetanibe) [Bula]. São Paulo; 2014. p. 1–22.
20. Frampton JE. Vandetanib: in medullary thyroid cancer. *Drugs.* 2012;72(10):1423–36.
21. Commander H, Whiteside G, Perry C. Vandetanib First Global Approval. *Drugs.* 2011;71(10):1355–65.
22. Wedge SR, Ogilvie DJ, Dukes M, Kendrew J, Chester R, Jackson JA, et al. ZD6474 inhibits vascular endothelial growth factor signaling, angiogenesis, and tumor growth following oral administration. *Cancer Res.* 2002;62(16):4645–55.
23. Vitagliano D, De Falco V, Tamburrino A, Coluzzi S, Troncone G, Chiappetta G, et al. The tyrosine kinase inhibitor ZD6474 blocks proliferation of RET mutant medullary thyroid carcinoma cells. *Endocr Relat Cancer.* 2011;18(1):1–11.
24. Broutin S, Dupuy C, Caillou B, et al. In vitro and in vivo activity of vandetanib in a human medullary thyroid carcinoma model bearing a RET(C634W) activating mutation. 100th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research. 2009. p. 1788.
25. Wu W, Onn A, Isobe T, Itasaka S, Langley RR, Shitani T, et al. Targeted therapy of orthotopic human lung cancer by combined vascular endothelial growth factor and epidermal growth factor receptor signaling blockade. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(2):471–83.
26. Dreys J, Konerding MA, Wolloscheck T, Wedge SR, Ryan AJ, Ogilvie DJ, et al. The VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, ZD6474, inhibits angiogenesis and affects microvascular architecture within an orthotopically implanted renal cell carcinoma. *Angiogenesis.* 2004;7(4):347–54.
27. McCarty MF, Wey J, Stoeltzing O, Liu W, Fan F, Bucana C, et al. ZD6474, a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with additional activity against epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, inhibits orthotopic growth and angiogenesis of gastric cancer. *Mol Cancer Ther.* 2004;3(9):1041–8.

28. Bruns C, Köhl G, Guba M, et al. Anti-angiogenic and antitumour activity of a novel VEGFR-2 tyrosine kinase inhibitor ZD6474 in a metastatic human pancreatic tumour model. *Proc Am Soc Cancer Res.* 2003;44:604.
29. Arao T, Fukumoto H, Takeda M, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Small in-frame deletion in the epidermal growth factor receptor as a target for ZD6474. *Cancer Res.* 2004;64(24):9101–4.
30. Carlomagno F, Vitagliano D, Guida T, Ciardiello F, Tortora G, Vecchio G, et al. ZD6474, an orally available inhibitor of KDR tyrosine kinase activity, efficiently blocks oncogenic RET kinases. *Cancer Res.* 2002;62(24):7284–90.
31. Taguchi F, Koh Y, Koizumi F, Tamura T, Saijo N, Nishio K. Anticancer effects of ZD6474, a VEGF receptor tyrosine kinase inhibitor, in gefitinib (“Iressa”)-sensitive and resistant xenograft models. *Cancer Sci.* 2004;95(12):984–9.
32. Gule MK, Chen Y, Sano D, Frederick MJ, Zhou G, Zhao M, et al. Targeted therapy of VEGFR2 and EGFR significantly inhibits growth of anaplastic thyroid cancer in an orthotopic murine model. *Clin cancer Res.* 2011;17(8):2281–91.
33. Wu W, Isobe T, Itasaka S, et al. ZD6474, a small molecule targetting VEGF and EGF receptor signaling, inhibits lung angiogenesis and metastasis and improves survival in an orthotopic model of non-small cell lung cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res.* 2004;45:1051.
34. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico. 4th ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
35. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, Dralle H, Fagin JA, Santoro M, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: A randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(2):134–41.
36. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, de la Fouchardiere C, Tennvall J, Awada A, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: A randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(9):897–905.
37. Wells SA, Gosnell JE, Gagel RF, Moley J, Pfister D, Sosa JA, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(5):767–72.
38. Chougnet CN, Borget I, Leboulleux S, de la Fouchardiere C, Bonichon F, Criniere L, et al. Vandetanib for the treatment of advanced medullary thyroid cancer outside a clinical trial: results from a French cohort. *Thyroid.* 2015;25(4):386–91.
39. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência-Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Teccnologia. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 132 p.
40. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>
41. Associação Médica Brasileira (AMB). Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. São Paulo: AMB; 2008. 199 p.

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

ANEXO 1. BASES DE DADOS PARA BUSCA DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

| Bases de Dados | Endereço | Acesso |
|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------|--------|
| <i>Cochrane Library</i> | www.thecochranelibrary.com | LIVRE |
| PubMed | www.pubmed.gov | LIVRE |
| LILACS | www.bireme.br | LIVRE |
| CRD | www.york.ac.uk/inst/crd | LIVRE |

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 2. ESTRATÉGIAS DE BUSCA

PUBMED

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

("Familial medullary thyroid carcinoma" [Supplementary Concept] OR "Thyroid Carcinoma, Familial Medullary" OR "Thyroid cancer, familial medullary" OR "Medullary thyroid cancer, familial" OR "Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept] OR "Medullary thyroid cancer (MTC)" OR "Thyroid carcinoma, medullary" OR "Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasm, Thyroid" OR "Thyroid Neoplasm" OR "Neoplasms, Thyroid" OR "Thyroid Carcinoma" OR "Carcinoma, Thyroid" OR "Carcinomas, Thyroid" OR "Thyroid Carcinomas" OR "Cancer of Thyroid" OR "Thyroid Cancers" OR "Thyroid Cancer" OR "Cancer, Thyroid" OR "Cancers, Thyroid" OR "Cancer of the Thyroid" OR "Thyroid Adenoma" OR "Adenoma, Thyroid" OR "Adenomas, Thyroid" OR "Thyroid Adenomas") AND ("N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" [Supplementary Concept] OR "caprelsa" OR "ZD 6474" OR "ZD6474" OR "ZD-6474" OR "vandetanib" OR "Zactima")

Resultados: 256 títulos.

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA ECONÔMICA

((("Familial medullary thyroid carcinoma" [Supplementary Concept] OR "Thyroid Carcinoma, Familial Medullary" OR "Thyroid cancer, familial medullary" OR "Medullary thyroid cancer, familial" OR "Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept] OR "Medullary thyroid cancer (MTC)" OR "Thyroid carcinoma, medullary" OR "Thyroid Neoplasms"[Mesh] OR "Neoplasm, Thyroid" OR "Thyroid Neoplasm" OR "Neoplasms, Thyroid" OR "Thyroid Carcinoma" OR "Carcinoma, Thyroid" OR "Carcinomas, Thyroid" OR "Thyroid Carcinomas" OR "Cancer of Thyroid" OR "Thyroid Cancers" OR "Thyroid Cancer" OR "Cancer, Thyroid" OR "Cancers, Thyroid" OR "Cancer of the Thyroid" OR "Thyroid Adenoma" OR "Adenoma, Thyroid" OR "Adenomas, Thyroid" OR "Thyroid Adenomas")) AND ("N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" [Supplementary Concept] OR "caprelsa" OR "ZD 6474" OR "ZD6474" OR "ZD-6474" OR "vandetanib" OR "Zactima")) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmaco-economic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Resultados: 4 títulos.

LILACS

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

("Familial medullary thyroid carcinoma" OR "Thyroid cancer, medullary" OR "Thyroid Neoplasms" OR "Cancer of Thyroid" OR "Thyroid Cancer") AND ("N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" OR "caprelsa" OR "vandetanib")

Resultado: 1 título.

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA ECONÔMICA

("Familial medullary thyroid carcinoma" OR "Thyroid cancer, medullary" OR "Thyroid Neoplasms" OR "Cancer of Thyroid" OR "Thyroid Cancer") AND ("N-(4-bromo-2-fluorophenyl)-6-methoxy-7-((1-methylpiperidin-4-yl)methoxy)quinazolin-4-amine" OR "caprelsa" OR "vandetanib") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis

de Custo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

(Familial medullary thyroid carcinoma OR Thyroid cancer, medullary OR Thyroid Neoplasms OR Cancer of Thyroid OR Thyroid Cancer) AND (caprelsa OR vandetanib)

Resultados: 8 títulos.

COCHRANE

▪ ESTRATÉGIA 1 – BUSCA SIMPLES

(Familial medullary thyroid carcinoma OR Thyroid cancer, medullary OR Thyroid Neoplasms OR Cancer of Thyroid OR Thyroid Cancer) AND (caprelsa OR vandetanib)

Resultados: 2 títulos (revisões completas)

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

ANEXO 3. NÍVEIS DE EVIDÊNCIA CIENTÍFICA SEGUNDO A CLASSIFICAÇÃO DE OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE

| Grau de recomendação | Nível de Evidência | Estudos de Tratamento |
|----------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A | 1A | Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados |
| | 1B | Ensaio clínico controlado randomizado com intervalo de confiança estreito |
| | 1C | Resultados terapêuticos do tipo “tudo ou nada” |
| B | 2A | Revisão sistemática de estudos de coorte |
| | 2B | Estudo de coorte (incluindo ensaio clínico randomizado de menor qualidade) |
| | 2C | Observação de resultados terapêuticos (<i>outcomes research</i>); Estudo ecológico |
| | 3A | Revisão sistemática de estudos de caso-controle |
| | 3B | Estudo de caso-controle |
| C | 4 | Relato de caso (incluindo coorte ou caso-controle de menor qualidade) |
| D | 5 | Opinião desprovida de avaliação crítica ou baseada em matérias básicas (estudo fisiológico ou estudo com animais) |

ANEXO 4. FICHAS DE AVALIAÇÃO CRÍTICA DOS ESTUDOS ANALISADOS

Os estudos incluídos na revisão foram analisados com base em parâmetros de qualidade conforme descrito nas tabelas abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde. (34)

Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

| Parâmetros | Estudo ZETA (35) | Uchino 2016 (14) | Leboulleux 2012 (36) | Wells 2010 (37) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida? | (X) Sim | (X) Sim | (X) Sim | (X) Sim |
| | () Não | () Não | () Não | () Não |
| | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação |
| 2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada? | (X) Sim | () Sim | (X) Sim | () Sim |
| | () Não | (x) Não | () Não | (x) Não |
| | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação |
| 3. Houve sigilo da alocação? | (X) Sim | () Sim | (X) Sim | () Sim |
| | () Não | (x) Não | () Não | (x) Não |
| | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação |
| 4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento | (X) Sim | () Sim | (X) Sim | () Sim |
| | () Não | (x) Não | () Não | (x) Não |
| | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação |
| 5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo? | (X) Sim | () Sim | (X) Sim | () Sim |
| | () Não | (x) Não | () Não | (x) Não |
| | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação | () Sem informações que permitam avaliação |
| 6. A única diferença entre os dois grupos | (X) Sim | () Sim | (X) Sim | () Sim |

| Parâmetros | Estudo ZETA (35) | Uchino 2016 (14) | Leboulleux 2012 (36) | Wells 2010 (37) |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| foi o tratamento sob investigação? | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| 7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável? | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação |
| 8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído? | <p>Grupo vandetanibe: 12% descontinuaram devido a EA</p> <p>Grupo placebo: 3% descontinuaram devido a EA</p> <p>Todos os pacientes foram avaliados na análise de eficácia.</p> | <p>Seis (37,5%) pacientes descontinuaram.</p> | <p>33% (n=24) no grupo vandetanibe versus 6% (n=4) no grupo placebo</p> | <p>23% (n=7) pacientes descontinuaram devido a eventos adversos.</p> |
| 9. Todos os sujeitos foram analisados nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT). | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input checked="" type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica |
| 10. Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa? | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input checked="" type="checkbox"/> Sem informações que permitam avaliação <input type="checkbox"/> Não se aplica |

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (46) ND: não disponível.

Formulário de avaliação de qualidade de estudos de coorte

| Parâmetros | | Chougnnet 2015 (38) | |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------------------|
| 1.1 | The study addresses an appropriate and clearly focused question. | Yes (X) Can't say () | No () |
| SELECTION OF SUBJECTS | | | |
| 1.2 | The two groups being studied are selected from source populations that are comparable in all respects other than the factor under investigation. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| 1.3 | The study indicates how many of the people asked to take part did so, in each of the groups being studied. | Yes () | No () Does not apply (x) |
| 1.4 | The likelihood that some eligible subjects might have the outcome at the time of enrolment is assessed and taken into account in the analysis. | Yes () Can't say () | No (X) Does not apply () |
| 1.5 | What percentage of individuals or clusters recruited into each arm of the study dropped out before the study was completed. | ND | |
| 1.6 | Comparison is made between full participants and those lost to follow up, by exposure status. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (X) |
| ASSESSMENT | | | |
| 1.7 | The outcomes are clearly defined. | Yes (X) Can't say () | No () |
| 1.8 | The assessment of outcome is made blind to exposure status. If the study is retrospective this may not be applicable. | Yes () Can't say () | No () Does not apply (x) |
| 1.9 | Where blinding was not possible, there is some recognition that knowledge of exposure status could have influenced the assessment of outcome. | Yes () Can't say (X) | No () |
| 1.10 | The method of assessment of exposure is reliable. | Yes (X) Can't say () | No () |
| 1.11 | Evidence from other sources is used to demonstrate that the method of outcome assessment is valid and reliable. | Yes () | No () |

| | | |
|----------------------------------------------------------------------|---------------|--------------------|
| | Can't say () | Does not apply (X) |
| 1.12 Exposure level or prognostic factor is assessed more than once. | Yes () | No () |
| | Can't say () | Does not apply (X) |

CONFOUNDING

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|--------|
| 1.13 The main potential confounders are identified and taken into account in the design and analysis. | Yes () | No (X) |
| | Can't say () | |

STATISTICAL ANALYSIS

| | | |
|-----------------------------------------------|---------|--------|
| 1.14 Have confidence intervals been provided? | Yes (x) | No () |
|-----------------------------------------------|---------|--------|

SECTION 2: OVERALL ASSESSMENT OF THE STUDY

| | | |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--|
| 2.1 How well was the study done to minimise the risk of bias or confounding? | High quality (++) () | |
| | Acceptable (+) (X) | |
| | Unacceptable – reject () | |

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 2.2 Taking into account clinical considerations, your evaluation of the methodology used, and the statistical power of the study, do you think there is clear evidence of an association between exposure and outcome? | Não se aplica. |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|

| | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|
| 2.3 Are the results of this study directly applicable to the patient group targeted in this guideline? | Yes (X) | No () |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|--------|

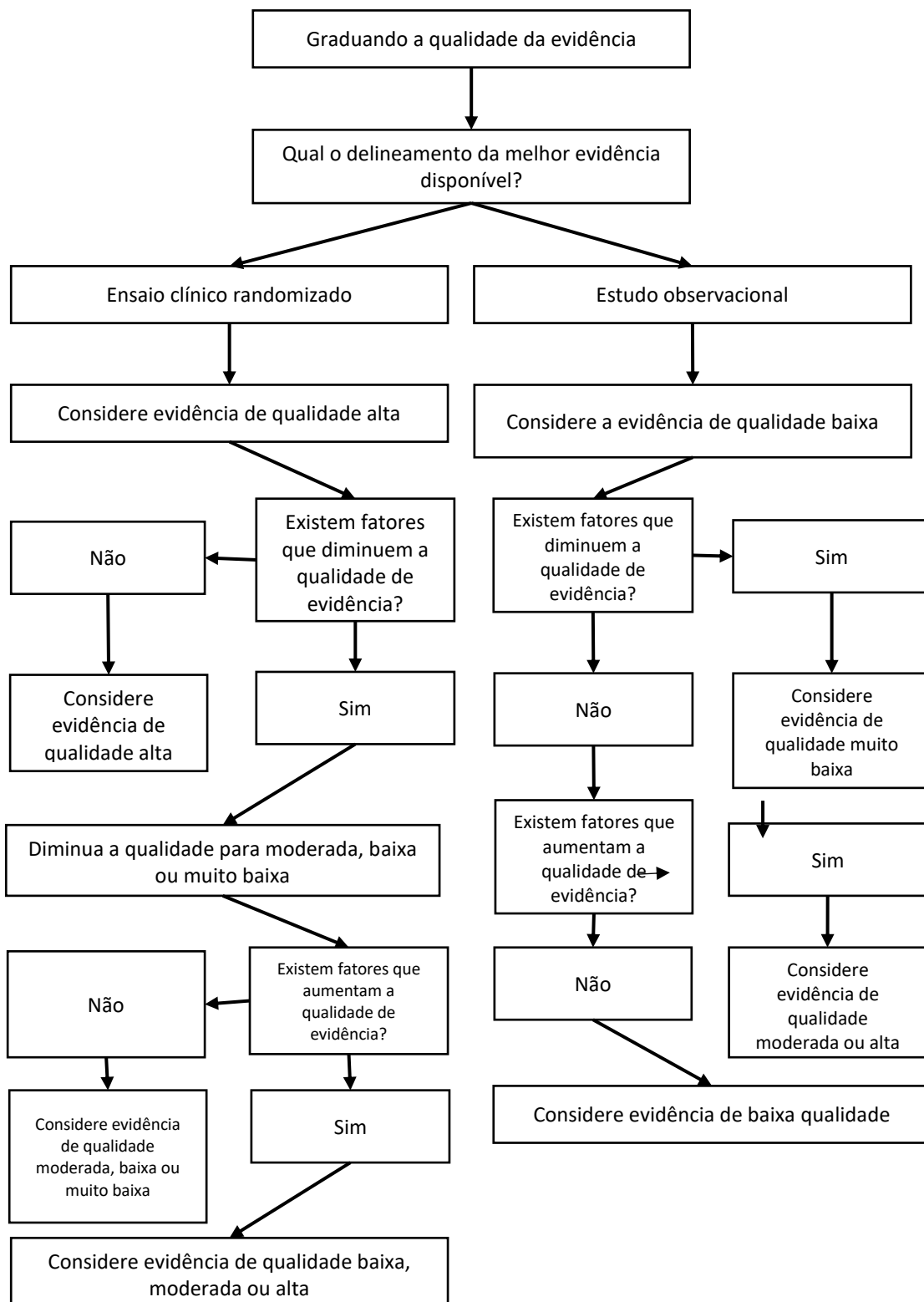
| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2.4 Notes. Summarise the authors conclusions. Add any comments on your own assessment of the study, and the extent to which it answers your question and mention any areas of uncertainty raised above. |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

O estudo concluiu que vandetanibe é uma opção eficaz em pacientes com carcinoma medular de tireoide avançado. Os EAs devem ser cuidadosamente monitorizados e minimizados através da educação tanto dos pacientes como dos profissionais de saúde através da aplicação de tratamento sintomático e redução da dose.

ND: não disponível; CEC: circulação extracorpórea.

Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> > (46)

ANEXO 5. FLUXOGRAMA PARA A ELABORAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA.



Fonte: Ministério da Saúde, 2014. (34)

A classificação da qualidade da evidência é feita por desfecho, conforme detalhado na tabela abaixo.

| Desfecho | Classificação |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------|
| Sobrevida livre de progressão | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Taxa de resposta | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Taxa de controle da doença | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Perfil de segurança | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |
| Taxas de resposta bioquímica | (x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa |

ANEXO 6. ESTUDOS EXCLUÍDOS

Durante leitura do título ou resumo, todos os estudos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade foram excluídos. Como critérios de exclusão para os estudos de eficácia e segurança foram definidos: revisões narrativas, resumos, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), relatos ou séries de casos e artigos que avaliaram a intervenção com dose não recomendada pela bula.

Os motivos para exclusão dos estudos lidos na íntegra estão apresentados na tabela abaixo.

| Autor | Ano | Referência | Motivo da exclusão |
|-----------------------------|------|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Robinson <i>et al.</i> , | 2010 | (47) | Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO. |
| 2. Zhang <i>et al.</i> , | 2011 | (48) | Desenho de estudo não está de acordo com os critérios de elegibilidade. |
| 3. Fox <i>et al.</i> , | 2013 | (49) | Intervenção não está de acordo com a pergunta PICO. |
| 4. Rinciog <i>et al.</i> , | 2014 | (50) | Mídia não recomendada (<i>abstract</i>) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. |
| 5. Trimboli <i>et al.</i> , | 2018 | (51) | Inclui estudos que não estão de acordo com a pergunta PICO (população pediátrica). |

ANEXO 7. MICROCOSTING: MANEJO DE EVENTOS ADVERSOS

Investigação

| | % uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|-----------------------------|-------|------------|----------------|-------------|------------|--------------|
| Consulta com especialista | 100% | 2 | R\$ 83,97 | R\$ 167,94 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Hemograma completo | 100% | 1 | R\$ 15,59 | R\$ 15,59 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Glicose | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.04-0 |
| Creatinina | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.01.63-0 |
| Fosfatase alcalina | 100% | 1 | R\$ 12,93 | R\$ 12,93 | CBHPM 2015 | 4.03.01.88-5 |
| ALT | 100% | 1 | R\$ 12,93 | R\$ 12,93 | CBHPM 2015 | 4.03.02.50-4 |
| AST | 100% | 1 | R\$ 12,93 | R\$ 12,93 | CBHPM 2015 | 4.03.02.51-2 |
| Sódio | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.42-3 |
| Potássio | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.31-8 |
| Cálcio | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.01.40-0 |
| Bilirrubina total e frações | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.01.39-7 |
| TOTAL | | | | R\$ 264,44 | | |

Distúrbios gerais

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|---------------------------|----------|------------|----------------|-------------|------------|--------------|
| Consulta com especialista | 100% | 1 | R\$ 83,97 | R\$ 83,97 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| TOTAL | | | | R\$ 83,97 | | |

Pele e tecido subcutâneo

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|---------------------------------|----------|------------|----------------|-------------|------------------------|--------------|
| TRATAMENTO HOSPITALAR | | | | | | |
| Diária em enfermaria | 50% | 2 | R\$ 700,75 | R\$ 700,75 | Calculado | - |
| Hemograma | 50% | 2 | R\$ 15,59 | R\$ 15,59 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Glicose | 50% | 2 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.04-0 |
| Ureia | 50% | 2 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.58-0 |
| VHS | 50% | 2 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.04.37-0 |
| Proteína Creativa | 50% | 1 | R\$ 20,92 | R\$ 10,46 | CBHPM 2015 | 4.03.07.64-6 |
| Creme de ureia | 50% | 1 | R\$ 24,36 | R\$ 12,18 | CMED 20/06/2016, PF18% | 5,22602E+14 |
| Hidrocortisona creme | 50% | 2 | R\$ 13,02 | R\$ 13,02 | CMED 20/06/2016, PF18% | 5,2073E+14 |
| Clinagel | 50% | 2 | R\$ 30,47 | R\$ 30,47 | CMED 20/06/2016, PF18% | 5,22601E+14 |
| Doxiciclina | 13% | 2 | R\$ 1,71 | R\$ 0,43 | CMED 20/06/2016, PF18% | 5,11503E+14 |
| Diclofenaco | 13% | 6 | R\$ 1,43 | R\$ 1,07 | CMED 20/06/2016, PF18% | 5,20714E+14 |
| TOTAL - Tratamento Hospitalar | | | | R\$ 760,04 | | |
| TRATAMENTO AMBULATORIAL | | | | | | |
| Consulta com especialista | 100% | 2 | R\$ 83,97 | R\$ 167,94 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Hemograma | 100% | 2 | R\$ 15,59 | R\$ 31,18 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| VHS | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.04.37-0 |
| Proteína Creativa | 100% | 1 | R\$ 20,92 | R\$ 20,92 | CBHPM 2015 | 4.03.07.64-6 |
| TOTAL - Tratamento Ambulatorial | | | | R\$ 220,06 | | |
| CUSTO TOTAL - Rash | | | | R\$ 987,10 | | |

Sistema nervoso

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|---------------------------|----------|------------|----------------|--------------|------------|--------------|
| Consulta com especialista | 100% | 2 | R\$ 83,97 | R\$ 167,94 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Diária em enfermaria | 50% | 4 | R\$ 700,75 | R\$ 1.401,50 | Calculado | - |
| Hemograma | 100% | 1 | R\$ 15,59 | R\$ 15,59 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Glicose | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.04-0 |
| Eletroneuromiografia | 20% | 1 | R\$ 655,50 | R\$ 131,10 | CBHPM 2015 | 4.01.03.33-1 |
| CUSTO TOTAL | | | | R\$ 1.723,15 | | |

Renal e urinário

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|-------------------------|----------|------------|----------------|---------------|---------------------------|--------------|
| Diária em enfermaria | 100% | 8,8 | R\$ 700,75 | R\$ 6.166,62 | Calculated; Ferreira 2009 | - |
| Diária em UTI | 100% | 1,5 | R\$ 2.106,99 | R\$ 3.160,48 | Calculated; Ferreira 2009 | - |
| Hemodialis | 100% | 3,4 | R\$ 313,20 | R\$ 1.064,88 | PLANSERV; Ferreira 2009 | 3.09.09.03-1 |
| Hemograma | 100% | 1 | R\$ 15,59 | R\$ 15,59 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Glicose | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.02.04-0 |
| Ureia | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.02.58-0 |
| Creatinina | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.01.63-0 |
| Ácido úrico | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.01.15-0 |
| Clearance de creatinina | 100% | 3 | R\$ 19,32 | R\$ 57,96 | CBHPM 2015 | 4.03.01.50-8 |
| Proteínas totais | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.02.37-7 |
| Sódio | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.02.42-3 |
| Potássio | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.02.31-8 |
| Cálcio | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.01.40-0 |
| Magnésio | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.02.23-7 |
| Fosfato | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.01.93-1 |
| Gasometria | 100% | 3 | R\$ 32,89 | R\$ 98,67 | CBHPM 2015 | 4.03.02.01-6 |
| Cloro | 100% | 3 | R\$ 7,02 | R\$ 21,06 | CBHPM 2015 | 4.03.01.55-9 |
| TOTAL | | | | R\$ 10.795,86 | | |

Sangue e sistema linfático

| | % uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|--------------------------|-------|------------|----------------|---------------------|------------|--------------|
| Consulta médica | 100% | 3 | R\$ 83,97 | R\$ 251,91 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Hemograma | 100% | 3 | R\$ 15,59 | R\$ 46,77 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Concentrados de hemácias | 100% | 1 | R\$ 3.687,59 | R\$ 3.687,59 | Calculado | 4.04.02.04-5 |
| TOTAL | | | | R\$ 3.986,27 | | |

Distúrbios psiquiátricos

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|---------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|------------|--------------|
| Consulta com especialista | 100% | 1 | R\$ 83,97 | R\$ 83,97 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Sessão de psicoterapia | 100% | 10 | R\$ 99,37 | R\$ 993,70 | CBHPM 2015 | 2.01.04.21-9 |
| TOTAL | | | | R\$ 1.077,67 | | |

Acidentes, envenenamentos e complicações de procedimentos

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|---------------------------|----------|------------|----------------|-------------------|------------|--------------|
| Diária de emergência | 100% | 1 | R\$ 460,60 | R\$ 460,60 | Planserv | 71.00.118-1 |
| Consulta com especialista | 100% | 1 | R\$ 83,97 | R\$ 83,97 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Hemograma | 100% | 1 | R\$ 15,59 | R\$ 15,59 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| VHS | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.58-0 |
| Proteína C reativa | 100% | 1 | R\$ 20,92 | R\$ 20,92 | CBHPM 2015 | 4.03.07.64-6 |
| TOTAL | | | | R\$ 588,10 | | |

Neoplasias

| | Frequência | Quantidade | Custo unitário | Custo Total | Fonte | Código |
|----------------------------------------|------------|------------|----------------|---------------------|------------|--------------|
| TRATAMENTO HOSPITALAR | | | | | | |
| Diária em enfermaria | 100% | 3 | R\$ 700,75 | R\$ 2.102,26 | Calculado | - |
| Criciografia | 100% | 1 | R\$ 260,25 | R\$ 260,25 | CBHPM 2015 | 3.01.01.20-4 |
| Hemograma | 50% | 2 | R\$ 15,59 | R\$ 15,59 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Glicose | 50% | 2 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.04-0 |
| Ureia | 50% | 2 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.58-0 |
| VHS | 50% | 2 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.04.37-0 |
| Proteína C reativa | 50% | 1 | R\$ 20,92 | R\$ 10,46 | CBHPM 2015 | 4.03.07.64-6 |
| TOTAL - Tratamento Hospitalar | | | | R\$ 2.409,62 | | |
| TRATAMENTO AMBULATORIAL | | | | | | |
| Consulta médica | 100% | 2 | R\$ 83,97 | R\$ 167,94 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Exame histológico | 100% | 1 | R\$ 312,14 | R\$ 312,14 | CBHPM 2015 | 4.06.01.15-3 |
| Biópsia de pele | 50% | 1 | R\$ 244,94 | R\$ 122,47 | CBHPM 2015 | 3.01.01.07-7 |
| TOTAL - Tratamento Ambulatorial | | | | R\$ 602,55 | | |
| CUSTO TOTAL | | | | R\$ 3.012,17 | | |

Distúrbios oculares

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|---------------------------------------|----------|------------|----------------|---------------------|------------|--------------|
| Consulta com especialista | 100% | 3 | R\$ 83,97 | R\$ 251,91 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Ultrassonografia com doppler | 100% | 2 | R\$ 291,08 | R\$ 582,16 | CBHPM 2015 | 4.09.01.02-5 |
| Diária em enfermaria | 100% | 1 | R\$ 700,75 | R\$ 700,75 | Calculado | - |
| Vitrectomia + retinopexia + endolaser | 100% | 1 | R\$ 5.427,36 | R\$ 5.427,36 | Planserv | 85.01.404-X |
| TOTAL | | | | R\$ 6.962,18 | | |

Sistema imune

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|--------------------------------|----------|------------|----------------|-------------------|---------------------|--------------|
| Diária em enfermaria | 100% | 1 | R\$ 700,75 | R\$ 700,75 | Calculado | - |
| Consulta médica | 100% | 1 | R\$ 83,97 | R\$ 83,97 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Hemograma | 100% | 1 | R\$ 15,59 | R\$ 15,59 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Glicose | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.04-0 |
| Ureia | 100% | 1 | R\$ 7,02 | R\$ 7,02 | CBHPM 2015 | 4.03.02.58-0 |
| Gasometria arterial | 100% | 1 | R\$ 32,89 | R\$ 32,89 | CBHPM 2015 | 4.03.02.01-6 |
| ECG | 100% | 1 | R\$ 45,15 | R\$ 45,15 | CBHPM 2015 | 4.01.01.01-0 |
| Metilprednisolona 125 mg 6/6 h | 100% | 4 | R\$ 15,98 | R\$ 63,92 | CMED, PF18% 12/2016 | 5.22241E+14 |
| CUSTO TOTAL | | | | R\$ 956,31 | | |

Distúrbios hepatobiliares

| | % em uso | Quantidade | Custo unitário | Custo total | Fonte | Código |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------|------------|----------------|--------------|------------|--------------|
| Consulta com especialista | 100% | 3 | R\$ 83,97 | R\$ 251,91 | CBHPM 2015 | 1.01.01.01-2 |
| Diária em enfermaria | 100% | 2 | R\$ 700,75 | R\$ 1.401,50 | Calculado | - |
| Hemograma | 100% | 3 | R\$ 15,59 | R\$ 46,77 | CBHPM 2015 | 4.03.04.36-1 |
| Provas de função hepática (bilirrubinas, eletroforese de proteínas. FA, ALT, AST E Gama-PGT) | 100% | 3 | R\$ 90,84 | R\$ 272,52 | CBHPM 2015 | 4.03.12.15-1 |
| USG fígado | 100% | 2 | R\$ 181,00 | R\$ 362,00 | CBHPM 2015 | 4.09.01.13-0 |
| CUSTO TOTAL | | | | R\$ 2.334,70 | | |