



Brasília, DF | agosto de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

N° 917

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

2024 Ministério da Saúde.

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

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

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

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

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

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

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

Aline de Fátima Bonetti

Layssa Andrade Oliveira

Mariana Millan Fachi

Rosa Camila Lucchetta

Monitoramento do Horizonte Tecnológico

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

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

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

Relatório (patente)

Munique Gonçalves Guimarães - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Luiza Nogueira Losco - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

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

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

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

Análise qualitativa das contribuições recebidas por meio da consulta pública

COORDENAÇÃO DE INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Andrea Brígida de Souza

Revisão

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

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

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

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

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

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

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

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

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

Avaliação de Tecnologias em Saúde

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

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

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

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

Lista de quadros

| | |
|---|----|
| QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO SORAFENIBE | 16 |
| QUADRO 2. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DO LENVATINIBE | 19 |
| QUADRO 3. APRESENTAÇÃO DE PREÇO DISPONÍVEL PARA AS TECNOLOGIAS NO BRASIL, E O CUSTO ANUAL DE TRATAMENTO ESTIMADO | 23 |
| QUADRO 4. PREGUNTA PICOS (PACIENTE, INTERVENÇÃO, COMPARAÇÃO, OUTCOMES [DESFECHO] E STUDY TYPES [TIPOS DE ESTUDOS]) | 24 |
| QUADRO 5. CARACTERIZAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA | 25 |
| QUADRO 6. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS | 26 |
| QUADRO 7. CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO | 27 |
| QUADRO 8 . AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE SOBREVIDA GLOBAL, SEGUNDO FERRAMENTA CINEMA, PARA AS COMPARAÇÕES ENVOLVENDO LENVATINIBE E SORAFENIBE | 32 |
| QUADRO 9. AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA DE SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO, SEGUNDO FERRAMENTA CINEMA, PARA AS COMPARAÇÕES ENVOLVENDO LENVATINIBE E SORAFENIBE | 32 |
| QUADRO 10. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE | 34 |
| QUADRO 11. CENÁRIO ATUAL DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO | 43 |
| QUADRO 12. CENÁRIOS PROPOSTOS 1 E 2, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO | 44 |
| QUADRO 13. CENÁRIOS PROPOSTOS 3 E 4, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO | 45 |
| QUADRO 14 - TRATAMENTO DE CDT LOCALMENTE AVANÇADO E/OU METASTÁTICO, REFATÁRIO AO IODO, PROGRESSIVO | 49 |
| QUADRO 15. RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS PARA ADULTOS COM DIAGNÓSTICO DE CDT LOCALMENTE AVANÇADO E/OU METASTÁTICO, REFATÁRIO AO IODO, PROGRESSIVO | 52 |
| QUADRO 16 - MANIFESTAÇÕES FAVORÁVEIS À INCORPORAÇÃO DAS TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO VERIFICADAS NAS CONTRIBUIÇÕES ENVIADAS À CP Nº 36/2024 | 57 |
| QUADRO 17 - CONTRIBUIÇÕES SOBRE OS EFEITOS POSITIVOS E EFEITOS NEGATIVOS DAS TECNOLOGIAS EM AVALIAÇÃO | 58 |
| QUADRO 18 - CONTRIBUIÇÕES SOBRE OS EFEITOS POSITIVOS E EFEITOS NEGATIVOS DE OUTRAS TECNOLOGIAS PARA A MESMA CONDIÇÃO DE SAÚDE | 60 |
| QUADRO 19. CONTRIBUIÇÕES RECEBIDAS NA CONSULTA PÚBLICA Nº36/2024 PARA O TÓPICO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS | 61 |

Lista de tabelas

| | |
|---|----|
| TABELA 1. RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA GLOBAL | 28 |
| TABELA 2. RESULTADOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO | 29 |
| TABELA 3. RESULTADOS PARA O DESFECHO TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA | 30 |
| TABELA 4. EVENTOS ADVERSOS GERAIS E GRAVES DE SORAFENIBE E LENVATINIBE | 31 |
| TABELA 5. VALORES DE UTILIDADE | 38 |
| TABELA 6 - VALORES DE UTILIDADE | 39 |
| TABELA 7. TAXAS DE EVENTOS ADVERSOS UTILIZADOS NO MODELO | 39 |
| TABELA 8. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO SORAFENIBE E MELHOR TRATAMENTO DE SUPORTE | 40 |
| TABELA 9. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO LENVATINIBE E MELHOR TRATAMENTO DE SUPORTE | 40 |
| TABELA 10. ESTIMATIVA DO NÚMERO DE PACIENTES ELEGÍVEIS, ENTRE 2016 E 2023, NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE | 43 |
| TABELA 11. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 43 |
| TABELA 12. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 1 (I.E., TODOS OS CUSTOS DIRETOS EM SAÚDE, MARKET SHARE CONSERVADOR) | 46 |
| TABELA 13. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 2 (I.E., SOMENTE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS, MARKET SHARE CONSERVADOR) | 46 |
| TABELA 14 - CARACTERIZAÇÃO DOS RESPONDENTES DO FORMULÁRIO DA CONSULTA PÚBLICA Nº 36/2024 | 55 |
| TABELA 15. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO SORAFENIBE/LENVATINIBE E MELHOR CUIDADO DE SUPORTE EM UM HORIZONTE TEMPORAL DE 10 E 20 ANOS | 69 |
| TABELA 16. CUSTOS INCLUÍDOS NA ANÁLISE | 71 |

| | |
|--|----|
| TABELA 17. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO SORAFENIBE E MELHOR CUIDADO DE SUPORTE EM UM HORIZONTE TEMPORAL DE 10 ANOS – CONSIDERANDO NOVO VALOR PROPOSTO PARA SORAFENIBE..... | 72 |
| TABELA 18 - RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 1 (I.E., TODOS OS CUSTOS DIRETOS EM SAÚDE)..... | 74 |
| TABELA 19. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 2 (I.E., SOMENTE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS)..... | 75 |

Lista de figuras

| | |
|--|----|
| FIGURA 1. MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO ESTADOS DE SAÚDE. | 37 |
| FIGURA 2 - FREQUÊNCIA DE TECNOLOGIAS CITADAS PARA A MESMA CONDIÇÃO DE SAÚDE NA CONSULTA PÚBLICA nº 36/2024.59 | |
| FIGURA 3. COMPARAÇÃO ENTRE AS CURVAS DO MODELO DO RELATÓRIO E DA EMPRESA BAYER – PARA SORAFENIBE (LINHA CONTÍNUA) E MELHOR CUIDADO DE SUPORTE (MCS)..... | 74 |

Sumário

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | APRESENTAÇÃO | 10 |
| 2 | DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSE | 10 |
| 3 | RESUMO EXECUTIVO..... | 11 |
| 4 | INTRODUÇÃO..... | 15 |
| 4.1 | ASPECTOS CLÍNICOS, EPIDEMIOLÓGICOS E DIAGNÓSTICO | 15 |
| 4.2 | TRATAMENTO RECOMENDADO | 15 |
| 5 | FICHA TÉCNICA DAS TECNOLOGIAS | 16 |
| 5.1 | CARACTERÍSTICAS GERAIS | 16 |
| | <i>Sorafenibe</i> | 16 |
| | <i>Lenvatinibe.....</i> | 19 |
| 5.2 | PREÇOS E CUSTO DAS TECNOLOGIAS..... | 22 |
| 6 | EVIDÊNCIAS CLÍNICAS..... | 24 |
| 6.1 | CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍUDOS | 25 |
| 6.1.1. | <i>Ensaios clínicos randomizados.....</i> | 25 |
| 6.1.2. | <i>Revisões sistemáticas.....</i> | 26 |
| 6.2 | EFEITOS DESEJÁVEIS..... | 27 |
| 6.2.1. | <i>Sobrevida global</i> | 27 |
| 6.2.2. | <i>Sobrevida livre de progressão</i> | 28 |
| 6.2.3. | <i>Taxa de resposta objetiva</i> | 30 |
| 6.3 | EFEITOS INDESEJÁVEIS..... | 30 |
| 7 | AVALIAÇÃO DA CERTEZA DA EVIDÊNCIA | 31 |
| 8 | BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS | 32 |
| 9 | AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 34 |
| 9.1 | MÉTODOS | 35 |
| | <i>Plano da avaliação econômica em saúde</i> | 35 |
| | <i>População de estudo.....</i> | 35 |
| | <i>Perspectiva.....</i> | 35 |
| | <i>Comparador</i> | 35 |
| | <i>Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto.....</i> | 35 |
| | <i>Desfechos em saúde.....</i> | 36 |
| | <i>Mensuração e valoração de custos.....</i> | 36 |
| | <i>Moeda, data de preços e conversões</i> | 36 |
| | <i>Taxa de desconto</i> | 36 |
| | <i>Racional e descrição do modelo</i> | 36 |
| | <i>Pressupostos do modelo.....</i> | 38 |
| | <i>Definição de utilidades e desutilidades</i> | 38 |
| | <i>Análises de sensibilidade.....</i> | 39 |
| 9.2 | RESULTADOS..... | 40 |
| 10 | IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 42 |
| 10.1 | MÉTODOS | 42 |

| | |
|--|------------|
| <i>População</i> | 42 |
| <i>Market share</i> | 43 |
| <i>Perspectiva</i> | 44 |
| <i>Horizonte temporal</i> | 44 |
| <i>Custos</i> | 44 |
| <i>Pressupostos utilizados no modelo</i> | 44 |
| <i>Análise de sensibilidade</i> | 45 |
| <i>Validação</i> | 45 |
| 10.2 RESULTADOS..... | 45 |
| 11 ACEITABILIDADE..... | 48 |
| 12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE | 48 |
| 13 MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO | 49 |
| 14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS..... | 52 |
| 15 CONSIDERAÇÕES FINAIS..... | 53 |
| 16 PERSPECTIVA DO PACIENTE | 54 |
| 17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC | 54 |
| 18 CONSULTA PÚBLICA | 54 |
| 18.3. CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS | 60 |
| 18.4. CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO ESTUDOS ECONÔMICOS | 68 |
| 19 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC..... | 75 |
| 20 DECISÃO..... | 76 |
| 21 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 77 |
| APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTese DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS | 86 |
| <i>População</i> | 86 |
| <i>Intervenção</i> | 86 |
| <i>Comparadores</i> | 86 |
| <i>Desfechos</i> | 86 |
| <i>Tipos de estudo</i> | 87 |
| <i>Critérios de elegibilidade</i> | 87 |
| <i>Fontes de informações e estratégias de busca</i> | 88 |
| <i>Seleção dos estudos</i> | 89 |
| <i>Extração dos dados</i> | 89 |
| <i>Análise do risco de viés e qualidade metodológica</i> | 90 |
| <i>Síntese e análise de dados</i> | 91 |
| <i>Avaliação da qualidade da evidência</i> | 91 |
| APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTROS | 92 |
| APÊNDICE 3 – JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS | 94 |
| APÊNDICE 4 – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS | 97 |
| APÊNDICE 5 – QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS | 98 |
| APÊNDICE 6 – RESULTADOS DETALHADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS | 100 |

| | |
|---|-----|
| APÊNDICE 7 – CUSTOS DAS ANÁLISES ECONÔMICA E DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO | 112 |
| APÊNDICE 8 – PARÂMETROS PARA EXTRAPOLAÇÃO DAS CURVAS DE SOBREVIDA | 115 |
| APÊNDICE 9 – CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA AVALIAÇÃO ECONÔMICA | 118 |
| APÊNDICE 10 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA 124 | |
| APÊNDICE 11 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO 130 | |
| APÊNDICE 12 – INFORMAÇÕES SOBRE PATENTES | 136 |

1 Apresentação

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

2 Declaração de Conflitos de interesse

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

3 Resumo executivo

Tecnologias: Sorafenibe e lenvatinibe.

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

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

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

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

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

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

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

Análise de impacto orçamentário: Ao considerar um cenário proposto com difusão de sorafenibe e lenvatinibe de 10% a 50% em um horizonte temporal de cinco anos (análises separadas) e com custos relacionados a eventos clínicos (sobrevida), a análise demonstrou que a incorporação do sorafenibe e lenvatinibe no SUS pode gerar um incremento de custo em cinco anos de R\$ 16.027.678,00 milhões e R\$ 53.144.932,00 milhões, respectivamente. Já ao considerar somente o custo das tecnologias, o incremento acumulado em cinco anos seria de R\$ 16.070.180,00 milhões e R\$ 53.172.858,00 milhões, respectivamente.

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

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

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

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

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

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

Consulta pública: Foram recebidas 31 contribuições na consulta pública de nº 36/2024, sendo que 94% delas se manifestaram favoráveis a incorporação das tecnologias. Dessa forma, a maior parte dos respondentes (n=29) manifestou-se favoravelmente à incorporação, ao SUS, das tecnologias em avaliação, sendo contrária à recomendação preliminar da Conitec, que emitiu parecer desfavorável à incorporação. As opiniões favoráveis defenderam que os medicamentos são alternativas terapêuticas, no âmbito do SUS, para pacientes refratários ao tratamento com radioiodo, com doença progressiva e/ou metastática. Ademais, mencionaram os seguintes aspectos: é necessário garantir o acesso ao tratamento; os medicamentos são efetivos no controle da progressão da doença e no aumento da sobrevida; para que as tecnologias sejam incorporadas, há a necessidade de negociação de preço protagonizada pelo Ministério da Saúde. As contribuições recebidas quanto às evidências científicas destacaram os benefícios clínicos das tecnologias avaliadas, destacando ser uma população desassistida e mencionando diretrizes e estudo nacional que reforçam a incorporação da tecnologia. Não foram identificadas novas evidências elegíveis à revisão sistemática que alterem os resultados descritos na apresentação inicial. As contribuições relacionadas aos estudos econômicos opinavam sobre a importância de negociação de preço, sendo inclusive apresentado uma proposta de desconto pelo fabricante (sorafenibe). Entretanto a RCEI (R\$ 187.337 por QALY ganho e R\$ 106.332 por anos de vida ganho) permaneceu acima do limiar de custo-efetividade adotado no SUS.

Nova proposta comercial: **Nova proposta comercial:** Foi submetida ao DGITS/SECTICS/MS o valor de R\$ 2.880,00 pela embalagem com 60 comprimidos de 200 mg revestidos (R\$ 48,00 por comprimido). Considerando o novo valor proposto, o custo anual do tratamento será de R\$ 70.080,00, representando aproximadamente 61,3% de desconto em relação ao preço Cmed PMVG 18%. Ainda com base no novo valor proposto, atualizou-se a avaliação econômica e a AIO. A RCEI foi estimada em RCEI: R\$ 187.337, apresentando uma efetividade incremental de 0,88. No cenário conservador da nova AIO, levando em consideração uma participação de mercado de 10% ao ano, o impacto orçamentário incremental em cinco anos foi R\$ 16.070.180,00.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 132ª Reunião Ordinária, no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo. Consideraram-se as altas razões de custo-efetividade incrementais e estimativas de impacto orçamentário associadas às propostas de incorporação dos referidos medicamentos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 914/2024.

Decisão: não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo, publicada no Diário Oficial da União, número 183, Seção 1, página 147, em 20 de setembro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO

| | |
|--|---|
| Preço CMED | Preços PMVG 18% para as seguintes apresentações em 04/2024 (Quadro 3): Tosilato de sorafenibe, 200 mg comprimido revestido (CT BL AL / AL X 60): R\$ 7.448,07 Mesilato de lenvatinibe, 10 mg cápsula dura (CT BL AL X 30): R\$ 8.904,27 Mesilato de lenvatinibe, 4 mg cápsula dura (CT BL AL X 30): R\$ 3.613,38 |
| Preço final para incorporação | <u>Quadro 3 e Tabela 17</u> Tosilato de sorafenibe, 200 mg comprimido revestido (CT BL AL / AL X 60): R\$ 2.880,00 Mesilato de lenvatinibe, 10 mg cápsula dura (CT BL AL X 30): R\$ 6.438,90 Mesilato de lenvatinibe, 4 mg cápsula dura (CT BL AL X 30): R\$ 2.613,60 |
| Diferença em relação ao preço CMED 18% | Tosilato de sorafenibe, 200 mg comprimido revestido: R\$ 4.568,07 (61,3%) Mesilato de lenvatinibe, 10 mg cápsula dura: R\$ 2.465,37 (27,6%) Mesilato de lenvatinibe, 4 mg cápsula dura: R\$ 999,78 (27,6%) |
| Custo anual de tratamento por paciente | Tosilato de sorafenibe: R\$ 70.080,00 Mesilato de lenvatinibe: R\$ 188.478,70 |
| Resultados dos estudos de custo-efetividade | A razão de custo-efetividade incremental está expressa em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) em relação ao melhor cuidado de suporte (Tabelas 15 e 17, páginas 65 e 68) Tosilato de sorafenibe: RCEI: R\$ 187.337 Mesilato de lenvatinibe: RCEI: R\$ 319.195 |
| População estimada | 2025 – 81; 2026 – 84; 2027 – 86; 2028 – 89; 2029 – 92 |
| Impacto orçamentário incremental | Mesilato de lenvatinibe (taxa de difusão de 10% ao ano) (somente custo de aquisição da tecnologia): 2025: R\$ 1.741.989,00; 2026: R\$ 5.026.968,00; 2027: R\$ 9.630.502,00; 2028: R\$ 15.223.940,00; 2029: R\$ 21.549.459,00. Acumulado em cinco anos: R\$ 53.172.858,00. Mesilato de sorafenibe (taxa de difusão de 10% ao ano) (somente custo de aquisição da tecnologia): 2025: R\$ 648.151,00; 2026: R\$ 1.711.439,00; 2027: R\$ 3.085.758,00; 2028: R\$ 4.636.084,00; 2029: R\$ 5.988.747,00. Acumulado em cinco anos: R\$ 16.070.180,00. |

4 Introdução

4.1 Aspectos clínicos, epidemiológicos e diagnóstico

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

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

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

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

4.2 Tratamento recomendado

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

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

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

5 Ficha técnica das tecnologias

5.1 Características gerais

Sorafenibe

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

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica do sorafenibe.

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

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

Fonte: Bula do medicamento tozilato de sorafenibe registrada na Anvisa ⁹⁹. *Para mais informações, consultar o **Apêndice 12**.

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

Contraindicações:

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

Advertências e precauções:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Lenvatinibe

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

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica do lenvatinibe.

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

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

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

Contraindicações:

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

Advertências e precauções:

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

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

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

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

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

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

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

hepáticas progressivas. As reações adversas relacionadas ao fígado incluindo encefalopatia hepática e insuficiência hepática (incluindo reações fatais) foram relatadas em maior frequência em pacientes tratados com lenvatinibe com CHC do que com CDT e CCR. Pacientes com pior comprometimento hepático e/ou maior carga de tumor hepático no basal apresentaram maior risco de desenvolver encefalopatia hepática e insuficiência hepática. Encefalopatia hepática também ocorreu mais frequentemente em pacientes com 75 anos ou mais. Aproximadamente metade dos eventos de insuficiência hepática foi relatada em pacientes com progressão da doença. Os testes de função hepática devem ser monitorados antes do início do tratamento, depois, a cada 2 semanas pelos primeiros 2 meses e mensalmente subsequentemente durante o tratamento. Pacientes com CHC devem ser monitorados para piora da função hepática incluindo encefalopatia hepática. Em caso de hepatotoxicidade, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários¹⁰.

- Diminuição da supressão do hormônio estimulante da tireoide (TSH): O hipotireoidismo foi relatado em pacientes tratados com lenvatinibe. A função da tireoide, T3, T4 e TSH devem ser monitorados antes do início e periodicamente ao longo do tratamento com lenvatinibe. O hipotireoidismo deve ser tratado de acordo com a prática médica padrão para manter o estado eutiroideo¹⁰.

- Complicações de Cicatrização de Feridas: Não foram realizados estudos formais sobre o efeito do lenvatinibe na cicatrização de feridas. O comprometimento na cicatrização de feridas foi relatado em pacientes que receberam lenvatinibe. A interrupção temporária do lenvatinibe deve ser considerada em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos importantes. Há uma experiência clínica limitada em relação ao momento da reintrodução do lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante. Portanto, a decisão de reintroduzir o lenvatinibe após um procedimento cirúrgico importante deve basear-se no julgamento clínico de cicatrização adequada da ferida¹⁰.

- Eventos Hemorrágicos: Eventos hemorrágicos graves foram notificados em doentes tratados com lenvatinibe. O evento hemorrágico mais frequentemente relatado foi epistaxe leve. No entanto, sangramentos graves relacionados a tumores foram relatados, incluindo eventos hemorrágicos fatais em pacientes tratados com lenvatinibe. O grau de invasão do tumor / infiltração dos principais vasos sanguíneos (por exemplo, artéria carótida) deve ser considerado devido ao risco potencial de hemorragia grave associada à contração/ necrose tumoral após a terapêutica com lenvatinibe. No caso de hemorragias, podem ser necessárias interrupções da dose, ajustes ou descontinuação¹⁰.

- Eventos Tromboembólicos Arteriais (ETAs): Eventos tromboembólicos arteriais foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Lenvatinibe não foi estudado em pacientes que tiveram um evento tromboembólico arterial nos últimos 6 meses¹⁰.

- Síndrome da Eritrodistesia Palmar-Plantar (EPP): Eventos de EPP foram relatados em 32% dos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com 1% dos pacientes no grupo placebo. A incidência de EPP de Grau 3 ou maior foi 3% nos pacientes tratados com lenvatinibe comparado com nenhum no grupo placebo. Se EPP ocorrer, interrupção, ajuste ou descontinuação das doses pode ser necessário¹⁰.

- Formação de Fístula e Perfuração Gastrointestinal: Eventos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal e suas sequelas foram relatados em pacientes tratados com lenvatinibe. Fístulas (por exemplo, fístula gastrointestinal, broncopleural, traqueoesofágica, esofágica, cutânea, faríngea, do trato genital feminino) foram notificadas em ensaios clínicos de lenvatinibe e na experiência pós-comercialização. Além disso, o pneumotórax tem sido relatado com e sem evidência clara de uma fístula broncopleural. Alguns relatos de perfuração gastrointestinal, fístula e pneumotórax ocorreram em associação com regressão tumoral ou necrose. Na maioria dos casos de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, fatores de risco como cirurgia prévia ou radioterapia estavam presentes. No caso de formação de fístula ou perfuração gastrointestinal, interrupções, ajustes ou descontinuação da dose podem ser necessários. Foram notificadas perfurações gastrointestinais ou fístulas em doentes tratados com lenvatinibe. Na maioria dos casos, perfuração gastrointestinal e fístulas ocorreram em pacientes com fatores de risco, como cirurgia prévia ou radioterapia. No caso de uma perfuração gastrointestinal ou fístula, podem ser necessárias interrupções, ajustes ou descontinuação da dose¹⁰.

- Hipocalcemia: Foi notificada hipocalcemia em doentes tratados com lenvatinibe. Monitorar os níveis de cálcio no sangue periodicamente e substituir o cálcio conforme necessário durante o tratamento com lenvatinibe. Interromper e ajustar a dose de lenvatinibe conforme necessário, dependendo da gravidade, presença de alterações no ECG e persistência da hipocalcemia¹⁰.

- Prolongamento do Intervalo QT: O efeito de uma dose única de 32 mg de lenvatinibe no intervalo QT / QTc foi avaliado num estudo QT minucioso em indivíduos saudáveis. Neste estudo, o lenvatinibe não prolongou o intervalo QT / QTc. O prolongamento do intervalo QT / QTc foi notificado a uma taxa mais elevada em doentes tratados com lenvatinibe. Monitorar eletrocardiogramas em pacientes com síndrome do QT longo congênita, insuficiência cardíaca congestiva, bradiarritmias e medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QT, incluindo antiarrítmicos Classe Ia e III. Monitorar e corrigir anormalidades eletrolíticas em todos os pacientes¹⁰.

- Osteonecrose da mandíbula (ONJ): Foram observados eventos de osteonecrose da mandíbula (ONJ) com lenvatinibe. Procedimentos odontológicos invasivos são um fator de risco identificado para o desenvolvimento de ONJ. Um exame odontológico oral e uma odontologia preventiva apropriada devem ser considerados antes do início do lenvatinibe. Os pacientes devem ser informados sobre exames dentários periódicos e práticas de higiene oral durante a terapia com lenvatinibe. Evite procedimentos odontológicos invasivos durante o tratamento com lenvatinibe, se possível. Tenha cuidado em pacientes que recebem agentes associados com ONJ, como bifosfonatos e denosumabe¹⁰.

-Óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento: Baseado no seu mecanismo de ação e em dados de estudos de toxicidade reprodutiva em animais, lenvatinibe pode provocar óbito embrio-fetal ou defeitos graves ao nascimento quando administrado a gestantes. O profissional de saúde deverá orientar os pacientes do sexo feminino e masculino sobre o risco potencial ao feto e a necessidade de uso de métodos contraceptivos altamente efetivos¹⁰.

- Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas: Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de conduzir veículos e operar máquinas. Lenvatinibe pode ter uma influência mínima sobre a habilidade de dirigir ou operar máquinas devido a reações adversas como fadiga e tontura. Pacientes que experimentarem estes sintomas devem ser advertidos a não dirigir ou operar máquinas¹⁰.

5.2 Preços e custo das tecnologias

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

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

6 Evidências clínicas

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

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

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

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

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

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

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

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

6.1.1. Ensaios clínicos randomizados

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 6. Caracterização dos participantes incluídos nos ensaios clínicos randomizados

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

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

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

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

6.1.2. Revisões sistemáticas

Foram incluídas nove revisões sistemáticas, das quais quatro continham meta-análises diretas^{26–29}, outras quatro meta-análises indiretas^{30–33} e uma com análise narrativa³⁴. Contudo, nessas revisões foram incluídos também estudos com outros desenhos metodológicos, além de ECR. Além disso, não houve separação na apresentação dos resultados provenientes de estudos com delineamentos diferentes nas análises, o que pode ter comprometido a qualidade dos resultados aqui apresentados, conforme descrito em seção posterior. A quantidade de estudos primários incluídos variou entre 2 e 34. Ressalta-se ainda que as revisões não incluíram apenas estudos com as intervenções de interesse.

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

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

6.2 Efeitos desejáveis

6.2.1. Sobrevida global

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

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

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

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

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

Nota: a –Tahara, 2021 – subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentou metástase de pulmão ≥1,0 cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

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

6.2.2. Sobrevida livre de progressão

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

Tabela 2. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão

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

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

Notas: ^a IC do HR expresso em 99%; ^b Kiyota 2017 - subgrupos: 1) *no RAI uptake*: pacientes com uma ou mais lesões mensuráveis que não demonstraram captação de radioiodoterapia (RAI) em nenhuma varredura; 2) *disease progression despite RAI avidity*: pacientes com lesões mensuráveis que progrediram dentro de 12 meses após a terapia com radioioterapia; 3) *extensive RAI exposure*: pacientes que receberam uma atividade cumulativa de RAI> 600mci (22 GBQ), com o último tratamento administrado em menos de seis meses antes da entrada do estudo; ^c Gianoukakis, 2018 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou resposta completa ou parcial (157/261, 60,2%); 3) população que não apresentou resposta completa ou parcial (o HR referente foi expresso com IC de 99%); ^d Tahara, 2019 - subgrupos: 1) população que realizou interrupção longa do tratamento (>10% da duração total do tratamento), n= 127/261; 2) população que realizou interrupção curta do tratamento (<10% da duração total do tratamento), n= 134/261; ^e Tahara, 2021 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentava qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentava metástase de pulmão $\geq 1,0$ cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

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

6.2.3. Taxa de resposta objetiva

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

Tabela 3. Resultados para o desfecho taxa de resposta objetiva

| Estudo | Publicação | Ativo | Tempo de acompanhamento em meses mediana (amplitude) | Resultados |
|-------------|--------------------------------|-------------|--|--|
| DECISION | Brose, 2014 (P) | Sorafenibe | 16,2 (0,03–33,2) | 24/196 (12,2%) vs 1/201 (0,5%), p<0,0001 |
| | Schlumberger, 2015 (P) | | 17,1 (16-17,6) | 164/261 (64,8%) vs 2/131 (1,5%), OR 28,87 (IC 95% 12,46–66,86), p<0,001 |
| SELECT | Brose, 2017 | Lenvatinibe | 17,1 (16-17,6) | ≤65 anos: OR: 45,7 (IC 95% 14,8-141,0), p<0,001 >65 anos 16,8 (IC 95% 4,7 - 60,0), p=0,0038 |
| | Kiyota, 2017 ^a | | 17,1 (16-17,6) | 1) 125/174 (71,8) vs 2/101 (2,0) 2) 93/155 (60,0) vs 1/80 (1,3) 3) 28/50 (56,0) vs 0 |
| Zheng, 2021 | Gianoukakis, 2018 ^b | | NR | 1) 157/261 (60) vs 3/131 (2,3) |
| | | Lenvatinibe | Em torno de 18 meses | 69,9% (IC 95% 61,0 -78,8) vs 0 p<0,0001 |

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

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

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

6.3 Efeitos indesejáveis

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

Na meta-análise conduzida por Ji *et al.*, (2022)³³, os tratamentos com lenvatinibe foram associado a maiores taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior: hipertensão

(47,5%), proteinúria (13,7%), diarreia (7,7%) e fadiga (6,6%). Por outro lado, os tratamentos com sorafenibe foram associados a alta taxa de síndrome mão-pé (20,3%) comparado a lenvatinibe (5,2%).

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

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

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

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

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

7 Avaliação da certeza da evidência

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

Para SG, identificaram-se fragilidades para o risco de viés para dois estudos primários para a comparação de lenvatinibe e placebo (Schlumberger relacionado a algumas preocupações e Zheng alto risco de viés no RoB 2.0), uma vez que foi observado

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

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

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

| Comparaç ão | Número de estudos | Viés dentro do estudo | Viés de reporte | Evidência indireta | Imprecisão | Heterogeneid ade | Incoerência | Classificação de certeza |
|------------------|----------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------|-------------------------|---------------------|---------------------|-----------------------------|
| LENVA vs PLA | 2 | Grandes preocupações | Baixo risco | Sem preocupações | Algumas preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Baixa |
| PLA vs SORA | 1 | Sem preocupações | Baixo risco | Sem preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Baixa |
| LENVA vs SORA | 0 | Sem preocupações | Baixo risco | Sem preocupações | Grandes preocupações | Sem preocupações | Sem preocupações | Baixa |

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

Fonte: Elaboração própria.

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Na comparação com o placebo, ambas as intervenções foram associadas a aumento da SLP (SELECT [lenvatinibe]: HR 0,59 [IC 95% 0,45-0,76]; Zheng 2021 [lenvatinibe]: HR 0,16 [IC 95% 0,10-0,26]; DECISION [sorafenibe]: HR 0,21 [IC 99% 0,14-

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

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

9 Avaliação econômica

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

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

População de estudo

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

Perspectiva

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

Comparador

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

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

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

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

Desfechos em saúde

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

Mensuração e valoração de custos

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

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

Moeda, data de preços e conversões

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

Taxa de desconto

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

Racional e descrição do modelo

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

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

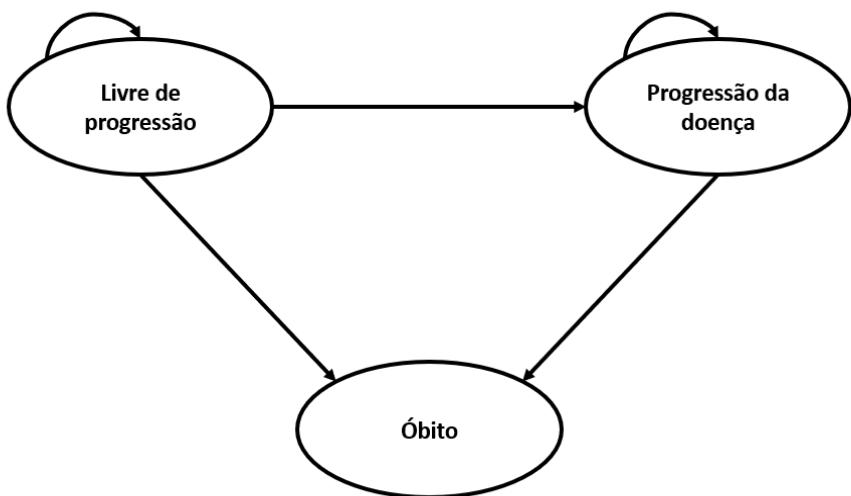


Figura 1. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

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

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

Pressupostos do modelo

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

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

Definição de utilidades e desutilidades

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

Tabela 5. Valores de utilidade.

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

Fonte: elaboração própria

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

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

Tabela 6 - Valores de utilidade.

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

Fonte: elaboração própria

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

Tabela 7. Taxas de eventos adversos utilizados no modelo.

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

Fonte: elaboração própria.

Análises de sensibilidade

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

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

40.000,00 por QALY e R\$ 35.000,00 por AV ganho)⁴⁴, sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

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

Finalmente, seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem^{45,46}, foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, que identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas.

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

9.2 Resultados

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

10 Impacto Orçamentário

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

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

10.1 Métodos

População

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

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

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

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

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

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

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

Tabela 11. População utilizada no modelo de impacto orçamentário.

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

Fonte: elaboração própria.

Market share

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

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

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

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

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

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

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

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

Perspectiva

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

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS⁵³.

Custos

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

Pressupostos utilizados no modelo

Na análise de impacto orçamentário

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

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$. Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP⁵⁴, bem como variações de *market share* abrangendo taxas de difusão mais agressivas, como demonstrado nos quadros a seguir, em que nos cenários propostos 3 foram considerados todos os custos diretos em saúde e nos cenários propostos 4 foram considerados apenas os custos das tecnologias:

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

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

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

Adicionalmente foi conduzido uma análise de sensibilidade considerando a redução da dose de lenvatinibe de 24 mg por dia para 18 mg por dia. Esta redução foi avaliada com base no estudo de Brose et al (2022) que demonstrou que uma dose inicial de lenvatinibe de 18 mg/dia é não inferior a dose inicial de 24 mg/dia⁴⁷. O número de pacientes que tiveram redução de dose foi estabelecido conforme o estudo SELECT¹⁴⁻²².

Validação

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

10.2 Resultados

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

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

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

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

11 Aceitabilidade

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

12 Implementação e viabilidade

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

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

13 Monitoramento do horizonte tecnológico

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

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

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

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

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

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

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

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em 10/05/2024.
Legenda: ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; ATS: Avaliação de tecnologia em saúde; Nice- National Institute for Clinical Excellence; Cadth- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; BRAF: serina-treonina quinase B-Raf; MEK: quinase regulada de sinal extracelular mitógeno-ativado 1; RET: rearrangement during transfection – rearranjado durante a transfecção; MET - proteína receptora do fator de crescimento de hepatócitos; VEGF - fator de crescimento endotelial vascular.

Cabozantinibe, de uso oral, é indicado como monoterapia para o tratamento de pacientes adultos com CDT localmente avançado ou metastático, refratário ou não elegível ao iodo radioativo (RAI), que progrediram durante ou após a terapia sistêmica prévia¹. Trata-se de inibidor dos receptores MET (proteína receptora do fator de crescimento de hepatócitos) e VEGF (fator de crescimento endotelial vascular), que atuam no crescimento tumoral e na angiogênese. O medicamento obteve registro na Anvisa, no ano de 2023, para a condição clínica objeto deste relatório. Até a elaboração desta seção, não possuía registro na EMA ou FDA para CDT. O NICE emitiu parecer desfavorável para o uso do medicamento, referindo que não é possível afirmar o aumento da sobrevida com o uso da tecnologia⁸. Já a CADTH, em 2022, recomendou o produto para maiores de 12 anos de idade ou mais com CDT, que progrediu após terapia anterior e que são refratários a RAI ou inelegíveis⁷.

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

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

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

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

Referências

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

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

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

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

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

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

15 Considerações finais

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

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

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

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

16 Perspectiva do paciente

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

17 Recomendação preliminar da Conitec

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

18 Consulta pública

A Consulta Pública nº 36 foi realizada entre os dias 18 de junho de 2024 a 08 de julho de 2024. Trinta e uma contribuições foram recebidas dentro do período estipulado e por meio do site da Conitec.

O formulário é composto por cinco blocos sendo estes: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Evidências Econômicas.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/assuntos/participacao-social/consultas-publicas/encerradas>).

18.1. Método de análise de dados qualitativos

Na análise de dados qualitativos de contribuições recebidas na Consulta Pública (CP) nº 36/2024, foi utilizada a abordagem metodológica de codificação e categorização temática, sendo desenvolvida, gerenciada e operacionalizada com auxílio do Software de Análise de Dados Qualitativos (SADQ) NVivo®.

18.2. Análise

A CP nº 36 de 2024 ficou aberta durante o período de 18 de junho a 8 de julho do mesmo ano, e recebeu 31 contribuições. Contribuíram com a CP profissionais de saúde (n=13), interessados no tema (n=10), familiares, amigos ou cuidadores (n=3), representantes de organização da sociedade civil (n=4) e representante da empresa fabricante da tecnologia em avaliação (n=1). Dentre os respondentes, a maioria identificou-se como pessoa branca (n=24), mulher cisgênero (n=17), residente da região Sudeste (n=21) e com idade entre 40 e 59 anos (n=14) (Tabela 14).

Tabela 14 - Caracterização dos respondentes do formulário da Consulta Pública nº 36/2024

| Variáveis | Número |
|-----------------------------|--------|
| Identidade de gênero | |
| Homem cisgênero | 14 |
| Homem transgênero | 0 |
| Mulher cisgênero | 17 |
| Mulher transgênero | 0 |
| Não-binária | 0 |
| Intersexo | 0 |
| Outro | 0 |
| Cor ou etnia | |
| Amarelo | 1 |
| Branco | 24 |
| Indígena | 0 |
| Pardo | 5 |
| Preto | 1 |
| Faixa etária (n=29) | |
| Menor 18 | 0 |
| 18 a 24 | 1 |
| 25 a 39 | 11 |
| 40 a 59 | 14 |
| 60 ou mais | 3 |
| Regiões Brasileiras | |
| Norte | 1 |

| | |
|---|----|
| Nordeste | 4 |
| Sul | 1 |
| Sudeste | 21 |
| Centro-oeste | 4 |
| Tipo de contribuição | |
| Organização da Sociedade Civil | 4 |
| Paciente | 0 |
| Familiar, amigo ou cuidador de paciente | 3 |
| Profissional de saúde | 13 |
| Interessado no tema | 10 |
| Empresa fabricante da tecnologia avaliada | 1 |

Fonte: Consulta Pública nº 36/2024, Conitec.

A análise das contribuições da CP nº 36/2024 compreendeu três eixos temáticos: 1) opiniões sobre a recomendação inicial da Conitec; 2) experiência com os medicamentos em avaliação e 3) experiência com outras tecnologias para o tratamento da mesma condição de saúde. Desse modo, foram desconsiderados anexos e aspectos acerca das evidências clínicas e estudos econômicos, tendo em vista que estas informações foram analisadas pelo grupo elaborador deste relatório técnico.

A maior parte dos respondentes (n=29) manifestou-se favoravelmente à incorporação, ao SUS, das tecnologias em avaliação, sendo contrária à recomendação preliminar da Conitec, que emitiu parecer desfavorável à incorporação. Um respondente informou não ter opinião formada sobre o tema, sem desenvolver argumentos para detalhar seu posicionamento, e outro colocou-se como contrário à incorporação das tecnologias em avaliação. No entanto, ao discorrer sobre sua posição, mencionou a dificuldade de custeio do tratamento a partir da renda dos brasileiros e comentou que a incorporação se trata de uma conquista social.

As opiniões favoráveis à incorporação dos medicamentos defenderam que as tecnologias são alternativas terapêuticas para um público muito específico, ou seja, pacientes refratários ao tratamento com radioiodo, com doença progressiva e/ou metastática e que devem ter garantia de acesso. Além disso, foi dito que o uso das tecnologias em questão resulta no controle da progressão da doença e no incremento da sobrevida. São, portanto, consideradas eficazes pelos participantes; mas, de acordo com os respondentes, para serem incorporadas, é necessária uma negociação de preço protagonizada pelo Ministério da Saúde (**Quadro 16**).

Quadro 16 - Manifestações favoráveis à incorporação das tecnologias em avaliação verificadas nas contribuições enviadas à CP nº 36/2024.

| Códigos | Trechos ilustrativos |
|----------------------------------|---|
| Alternativa terapêutica | <p>“Hoje, a única alternativa de tratamento disponível no SUS para o carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo é a doxorrubicina. A medicação, no entanto, não é mais recomendada pelas diretrizes médicas mais atualizadas, deixando os pacientes, então, desassistidos.” (Organização da Sociedade Civil)</p> <p>“Trabalho em um hospital público terciário e vejo cerca de 15 a 25 casos de câncer de tireoide/semana. Quando o carcinoma diferenciado de tireoide responde bem ao iodo radioativo, efeitos excelentes são obtidos em termos de controle da doença. Por outro lado, quando o caso não responde, algumas vezes vemos a doença progredir de forma assustadora e não dispomos de outras ferramentas para lutar contra ela. É por demais angustiante, tanto para a equipe médica como para o paciente e seus familiares. Esses casos necessitam, urgentemente, de alternativas terapêuticas.” (Profissional de saúde)</p> |
| Acesso | <p>“Como comentei, os pacientes merecem um acesso mais fácil a esses tratamentos, sem ter de correr na defensoria pública, é muito desgastante, deixa a família numa ansiedade imensa, por favor facilitem o acesso.” (Profissional de saúde)</p> |
| Controle da progressão da doença | <p>“Os pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide que são refratários à iodoterapia não têm alternativa de tratamento com comprovação robusta de eficácia. Trata-se, portanto, de uma necessidade não atendida que pode ser suprida com a incorporação do sorafenibe, que comprovou retardar significativamente a progressão da doença nesses pacientes em estudos de fase III.” (Profissional de saúde)</p> |
| Sobrevida | <p>“São tecnologias que possibilitam ganho sobrevida, além da qualidade de vida quando comparado a que tem disponível atualmente no SUS.” (Interessado no tema)</p> |
| Eficácia | <p>“Sorafenibe é uma medicação oral, com dados de</p> |

| | |
|----------------------------|---|
| | <p>estudos que comprovam sua eficácia e segurança nesse perfil de pacientes.” (Interessado no tema)</p> <p>“Existe estudos robusto que apresentou excelente resposta com Lenvatinibe e seria uma excelente opção de primeira linha de tratamento sistêmico, com maior taxa de resposta.” (Familiar, amigo ou cuidador de paciente)</p> |
| Negociação do preço | <p>“O impacto orçamentário é significativo, assim como outros tratamentos da oncologia, é importante uma abordagem para o sistema de saúde tendo o Ministério da Saúde como o protagonista na negociação de preço, aquisição e, com o apoio dos estados, a distribuição dos medicamentos aos centros de oncologia.” (Profissional de saúde)</p> |

Fonte: Consulta Pública nº 36/2024, Conitec.

Dentre os respondentes, 19 informaram ter experiência com as tecnologias em avaliação: 12 como profissionais de saúde e sete como cuidadores ou responsáveis. Apenas 18 participantes especificaram os medicamentos que possuem experiência: nove têm experiência apenas com sorafenibe, um tem experiência apenas com o lenvatinibe e oito têm experiência com ambos os medicamentos. Em relação às contribuições acerca dos efeitos positivos ou facilidades dos medicamentos, as respostas convergem ao fazerem referência à facilidade de administração, bem como ao controle da doença, da sobrevida e da toxicidade. No que se refere aos efeitos negativos ou dificuldades, sobressaíram respostas que abordam a dificuldade de acesso aos medicamentos e os eventos adversos (**Quadro 17**).

Quadro 17 - Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos das tecnologias em avaliação.

| Códigos | | Trechos ilustrativos |
|---|----------------------------|--|
| Efeitos positivos ou facilidades | Fácil administração | <p>“São medicações de fácil administração, sem necessidade de infraestrutura para aplicação. São bem tolerados pelos pacientes e são as medicações com melhor efeito de estabilização, redução parcial ou total de uma doença que estava em progressão e já não respondia mais à radioiodoterapia.” (Profissional de saúde)</p> |
| | Controle da doença | <p>“Controle de progressão da doença (câncer de tireoide metastático, refratário a iodo radioativo, em progressão). Nos pacientes com excelente resposta a estas medicações, há a possibilidade de ressecar tumores anteriormente considerados irresssecáveis.” (Profissional de saúde)</p> <p>Sorafenibe – “Estabilizou a doença por um período</p> |

| | | |
|-----------------------------------|-----------------------|--|
| | | bastante longo, deu esperança a minha mãe.” (Profissional de saúde) |
| | Sobrevida | Sorafenibe - “Sobrevida de + 3 anos do paciente em questão.” (Interessado no tema) “Ambos os medicamentos apresentam estudos demonstrando o aumento da sobrevida livre de doença e sobrevida global.” (Organização da Sociedade Civil) |
| Efeitos negativos ou dificuldades | Dificuldade de acesso | Sorafenibe - “A dificuldade de acesso, na ocasião tivemos de procurar defensoria pública para ter acesso, foi muito desgastante.” (Profissional de saúde) Sorafenibe - “O acesso ao medicamento. Por não ter está incorporado ao SUS, o paciente tem que buscar o tratamento por outras vias, o que demora e prejudica a continuidade ao tratamento.” (Interessado no tema) |
| | Eventos adversos | “A classe medicamentosa tem efeitos adversos conhecidos com reação cutânea, hipertensão, diarreia, fadiga.”. (Profissional de saúde) “Necessidade de redução da dose por efeitos adversos previsíveis, em diversos graus (geralmente leve a moderados).”. (Profissional de saúde) |

Fonte: Consulta Pública nº 36/2024, Conitec.

Sobre a experiência com outras tecnologias para carcinoma diferenciado da tireoide, os respondentes mencionaram ter experiência, principalmente, com radioiodo, carbozantinibe e doxorrubicina (Figura 2).

trametinibe
pembrolizumabe
sunitinibe **radioiodo**
cabozantinibe
doxorrubicina
dabrafenibe

Figura 2 - Frequência de tecnologias citadas para a mesma condição de saúde na Consulta Pública nº 36/2024.

Fonte: Consulta Pública nº 36/2024, Conitec.

No tocante aos aspectos positivos de outras tecnologias, foram mencionados controle da doença, eficácia e existência de menos eventos adversos. Já sobre os

aspectos negativos, tiveram ênfase as respostas acerca dos eventos adversos, da restrição de alcance de resultados em determinados pacientes e do pouco uso na prática clínica (**Quadro 18**).

Quadro 18 - Contribuições sobre os efeitos positivos e efeitos negativos de outras tecnologias para a mesma condição de saúde.

| Códigos | | Trechos ilustrativos |
|-------------------|------------------------------------|---|
| Efeitos positivos | Controle da doença | Pembrolizumabe, debrafenibe e trametinibe - “Controle de progressão da doença (câncer de tireoide metastático, refratário a iodo radioativo).” (Profissional de saúde) |
| | Eficácia | Sunitinibe - “Também apresenta algum efeito na estabilização ou redução parcial do câncer diferenciado de tireoide avançado e ou metastático.” (Profissional de saúde) |
| Efeitos negativos | Eventos adversos | Sunitinibe - “Efeitos colaterais muito mais intensos, com maior necessidade de interrupção da medicação e pior qualidade de vida em tarifação relação aos medicamentos em avaliação.” (Profissional de saúde) |
| | Restrição de alcance de resultados | Radioiodo - “Muito eventos adversos com o iodo.” (Profissional de saúde) |
| | Pouco uso na prática clínica | Doxorubicina - “Apesar de ser a única opção, tem pouca evidência científica e acaba tendo baixo uso na prática clínica.” (Profissional de saúde) |

Fonte: Consulta Pública nº 36/2024, Conitec.

18.3. Contribuições para o tópico evidências científicas

As contribuições recebidas quanto às evidências científicas são apresentadas no **Quadro 19** a seguir:

Quadro 19. Contribuições recebidas na consulta pública nº36/2024 para o tópico evidências científicas

| Contribuições | Resposta |
|--|------------------------------|
| <p>Algumas contribuições reforçaram os <u>potenciais benefícios</u> das tecnologias avaliadas e estão exemplificados pelo comentário a seguir:</p> | |
| <p><i>“Vários estudos evidenciando estabilidade clínica”</i></p> | |
| <p><i>“Evidências clínicas robustas de estudo de fase 3 com eficácia comprovada de um tratamento oral em uma fase da doença onde não existem tecnologias incorporadas”</i></p> | |
| <p><i>“Referente a substância Sorafenibe, amigo mencionou que foi prescrita para sua mãe obtendo qualidade vida e mais tempo tratamento com poucos efeitos colaterais.”</i></p> | |
| <p>Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: <i>“Cerca de 15% dos pacientes apresentam iodorefratabilidade, com uma sobrevida em 10 anos menor que 10%. Para esses pacientes iodorefratários (CDT-IR) não tínhamos opção de tratamento até 2014, quando dois estudos com inibidores de tirosina quinase (sorafenibe - DECISION trial - e lenvatinibe – SELECT trial) demonstraram ganho significativo de sobrevida livre de progressão (SLP) e controle de doença quando comparados com placebo.”</i></p> | Agradecemos as contribuições |
| <p>Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: <i>“Eficácia Comprovada – Conforme bem descrito no relatório da CONITEC”</i></p> | |
| <p>Contribuições abordando sobre a <u>doxorrubicina</u> – tecnologia atualmente disponível no manejo da população-alvo</p> | |
| <p>Oncoguia: <i>“Hoje, a única alternativa de tratamento disponível no Sistema Único de Saúde para o carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo é a doxorrubicina. A medicação, no entanto, não é mais recomendada pelas diretrizes médicas mais atualizadas, deixando os pacientes, então, desassistidos. Considerando este cenário, a incorporação do sorafenibe e do lenvatinibe é essencial para preencher um vazio assistencial, garantindo o cuidado de pacientes que, hoje, não possuem opções de tratamento.”</i></p> | |
| <p>Empresa Bayer: <i>“Atualmente, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do CDT, os pacientes com câncer de tireoide diferenciado (CDT) refratários à radioiodoterapia (RIT) têm doxorrubicina como um tratamento sistêmico recomendado disponível no SUS, mas de fraca evidencia clínica por conta da sua eficaz limitada, o que representa uma necessidade não atendida na prática clínica (2; 3). Adicionalmente, o relatório técnico menciona que, apesar da recomendação do uso de doxorrubicina no PCDT, relatos de especialistas e achados de literatura indicam que a prática usual é a utilização de tratamentos de suporte devido à alta toxicidade e baixa eficácia da quimioterapia (3). Isso reforça ainda mais a necessidade de disponibilizar novas opções terapêuticas eficazes para esses pacientes no SUS.”</i></p> | Agradecemos às contribuições |

Empresa Bayer: "Importante ressaltar que os eventos adversos comuns para o tratamento recomendado de doxorrubicina incluíram toxicidade cardíaca (incluindo cardiomiopatia e arritmias agudas), granulocitopenia associada a infecções, náusea, vômito, infertilidade e alopecia. Além disso, devido à baixa eficácia da doxorrubicina e seu perfil de toxicidade, as diretrizes de tratamento de ESMO e NCCN não recomendam mais a quimioterapia para tratamento de rotina do carcinoma diferenciado de tireoide (5; 6)."

Contribuições abordando que há uma necessidade não atendida

Oncoguia: "Como apresentado no Relatório da Conitec, as evidências apontam que tanto o sorafenibe quanto o lenvatinibe aumentam significativamente o tempo de vida do paciente sem a progressão da doença. Esse aumento no tempo de vida tem valor imensurável aos pacientes, que, atualmente, não tem perspectiva alguma de tratamento."

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: "Os pacientes com carcinoma de tireoide estão órfãos de tratamento medicamentoso, a incorporação destes medicamentos representa uma rela possibilidade de cuidado e sobrevida livre da doença."

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: "O especialista clínico explicou que a única alternativa ao lenvatinibe e ao sorafenibe era o melhor tratamento de suporte, que inclui tratamento como radioterapia paliativa, analgesia e bifosfonatos. Entendendo que o custo de vida global e vida livre de progressão são satisfatórios."

Agradecemos às contribuições

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: "Pacientes com câncer de tireoide diferenciado que se tornam resistentes ao tratamento com rádio-iodo e estejam em progressão de doença têm opções terapêuticas limitadas e um prognóstico desfavorável. Não há nenhuma terapêutica disponível no SUS para o tratamento destes pacientes."

Empresa Bayer: "A presença de opções de tratamento com eficaz limitado para pacientes com câncer de tireoide diferenciado (CDT) refratário a radioiodoterapia no SUS destaca uma necessidade clínica não atendida urgente."

Contribuições reforçando que os achados teóricos estão alinhados com evidências de estudos de mundo real

"Sorafenibe tem eficácia (por exemplo ganho de sobrevida livre de progressão, tempo para progressão e taxa de controle de doença), bem como segurança comprovados em estudo clínico fase III (Estudo DECISION - Brose MS, et al. Lancet. 2014, 384(9940):319-28.), assim como eficácia (inclusive com impacto em sobrevida global) e segurança comprovado também em estudo de mundo real conduzido em hospital público brasileiro (INCA - Treistman N, et al. Arch Endocrinol Metab. 2021 Nov 3, 65(4):411-420.)"

Agradecemos a contribuição e destacamos que o estudo não foi incluído por não atender aos critérios de elegibilidade da RS.

Empresa Bayer: "Em relação a sorafenibe, é crucial enfatizar os resultados positivos dos estudos clínicos, como a melhora no desfecho primário, a sobrevida livre de progressão. Além disso, evidências de estudos de mundo real de sorafenibe, como o conduzido no INCA, comprovou ainda mais os resultados de eficácia da molécula, e concluiu que também apresenta uma taxa manejável de eventos adversos, sendo que a maioria destes foram leves e a modificação de dose foi importante para este manejo, além da possibilidade de reescalonamento da dose. Adicionalmente, é importante destacar a experiência internacional e nacional extensa com a molécula"

sorafenibe em diferentes tipos de câncer, reforçando sua posição como uma opção terapêutica bem estabelecida e amplamente estudada, na prática clínica brasileira e mundial."

Empresa Bayer: "Além do estudo clínico de fase III, o sorafenibe foi contemplado em um estudo de mundo real, observacional, conduzido em um centro brasileiro (INCA), publicado em 2021, onde 44 pacientes receberam inibidores de tirosina quinase, sendo a maioria sorafenibe - 40 receberam sorafenibe e 4 vandetanibe."

Contribuições mencionando algumas limitações do lenvatinibe

Empresa Bayer: "Dado que lenvatinibe também está em avaliação neste processo, é crucial destacar a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados incluídos. Como visto no relatório técnico no "Apêndice 4 - Risco de viés dos estudos incluídos", o estudo DECISION de sorafenibe foi o único que apresentou baixo risco de viés em todos os domínios (3; 7). Em contraste, os estudos SELECT e Zheng et al. (2021), de lenvatinibe, foram avaliados como tendo algumas preocupações e alto risco, respectivamente (9; 10; 3). Este diferencial na avaliação de risco de viés sugere que os resultados do estudo DECISION podem ser considerados mais robustos e confiáveis. Além disso na metanálise que comparou lenvatinibe e sorafenibe, publicada de Ji X, et al. (2022), foi calculado um valor de I² de 81,4% para SLP, o que indica alta heterogeneidade ou baixa consistência para o resultado deste desfecho (11)."

Agradecemos à contribuição.

Agradecemos à contribuição.
Esta análise foi conduzida como análise secundária conforme sugestão dos especialistas que corroboraram com a atualização do PCDT vigente (uma vez que é algo acontece na prática clínica) e pelo fato de na bula haver recomendação de ajuste de dose para o manejo de eventos adversos.

Empresa Bayer: "Foi abordado pelo relatório a possibilidade de uso da posologia de 18mg/dia de lenvatinibe, porém esta não está aprovada em bula, apenas a de 24mg/dia. Além disso, um estudo randomizado de não inferioridade da posologia de 18mg/dia vs. 24mg/dia mostrou que a posologia com menor dosagem, além de não diminuir os eventos adversos, não atingiu o desfecho de não inferioridade, ou seja, não é possível utilizar a dosagem de 18mg/dia e esperar eficácia semelhante a de 24mg/dia (12)."

Agradecemos à contribuição.

Comentários referentes a um programa de suporte aos pacientes

Empresa Bayer: "Apesar do possível aparecimento da reação cutânea mão-pé, este é um evento adverso prevenível e manejável, tanto através da redução de dose quanto com medidas profiláticas para mitigar o risco de ocorrência. Sabendo disso, os pacientes tratados com Nexavar (sorafenibe) tem a sua disposição um programa gratuito oferecido pela Bayer de suporte ao paciente, chamado "Tempo de

Viver", no qual o paciente pode se cadastrar e, através dele, receber produtos que auxiliam na prevenção e tratamento deste evento adverso, além de obter diversos conteúdos informativos e contar com contatos periódicos de uma equipe especializada (16)."

Uma das contribuições discordou da fragilidade estimada no risco de viés dos estudos incluídos:

"Em relação a avaliação a evidência, consideramos que o estudo com maior relevância sobre o lenvatinibe seja o SELECT, por ser multicêntrico em diversos países, com maior validade externa. O estudo que só incluiu paciente Chineses tem menor validade externa, - No estudo SELECT não há desbalanço entre os grupos e se considerarmos que há, trata-se de viés conservador porque o grupo placebo parece ter características melhores (mais jovens, mais pacientes ECOG 0-1, menos pacientes já tratados com mki, menos pacientes com metástases ósseas). Portanto, discordamos que houve falha na randomização e que esse estudo seja classificado como evidência de baixa qualidade. Ao contrário, ele serviu de base para aprovação desta medicação nas agências regulares do mundo todo com FDA, EMA, agência Canadense e ANVISA. Assim como para inclusão no Rol da ANS no Brasil em 2022, - Discordamos de que a comparação de lenvatinibe vs. Placebo seja classificada como BAIXA, uma vez que é derivada de estudo clínico randomizado com placebo, prospectivo e cego, sendo assim com boa qualidade metodológica."

Destacamos que o viés dentro do estudo na comparação de lenvatinibe vs placebo foi considerado com grandes preocupações, pois para o desfecho de SG é necessário considerar os 2 estudos incluídos. O estudo Select foi julgado com 'algumas preocupações', justamente por haver discrepância entre os dados basais dos pacientes incluídos (Exemplo: número de pacientes com metástase pulmonar: 86,6% vs 94,7%, p=0,015), enquanto o estudo de Zheng 2021²⁵ foi classificado como alto risco de viés global, pela falta de clareza no processo de randomização e por haver características basais divergentes entre os grupos.

Contribuições destacando que as tecnologias são recomendadas por outras diretrizes

Oncoguia: "Nesse sentido, ressaltamos que o uso das tecnologias está recomendado nas diretrizes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC), atualizadas para o ano de 2024. Nela, consta a indicação do uso das duas drogas em primeira linha de tratamento sistêmico para pacientes sem mutação dirigida, e ainda o uso de lenvatinibe no tratamento de pacientes com a mutação BRAF V600E."

Agradecemos às contribuições

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: "A agência de saúde da Inglaterra NICE disponibiliza os medicamentos constatando que apresenta na prática clínica, o melhor tratamento de suporte é oferecido até que a doença comece a

progredir e os sintomas ocorram, ou haja uma progressão rápida que provavelmente se tornará sintomática. O sorafenibe está disponível para pessoas com câncer de tireoide papilar ou folicular inoperável ou metastático que não respondeu ao iodo radioativo. O lenvatinibe está disponível para pessoas que não toleram o sorafenibe ou que têm doença que progrediu com o sorafenibe.”

Contribuições mencionando a importância do acompanhamento dos pacientes

Oncoguia: “Ademais, é importante frisar o apontamento da SBOC a respeito da toxicidade que as medicações podem apresentar, sendo muito importante o acompanhamento dos pacientes com profissionais capacitados para o manejo de eventos adversos que possam surgir ao longo do tratamento.”

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: “Defendemos a incorporação sustentável! Por isso é fundamental:3) monitoramento e avaliação contínuos: implementar um sistema de monitoramento para avaliar a eficácia e segurança dos tratamentos incorporados, garantindo que os benefícios observados nos estudos clínicos sejam replicados na prática clínica real. Isso inclui a coleta de dados sobre resultados clínicos, efeitos adversos e impactos econômicos.”

Agradecemos às contribuições

Empresa Bayer: “O manejo de eventos adversos (EAs) tem se mostrado crucial para a continuidade do tratamento com sorafenibe. É importante destacar a importância de adotar medidas profiláticas e no monitoramento precoce de EAs como foi visto no estudo DECISION (7). Adicionalmente, a redução da dose foi aplicada para mitigar a possibilidade de descontinuação do tratamento, com a possibilidade de reescalonamento da dose após o manejo adequado do evento adverso (7; 13).”

Contribuições referentes a necessidade de especificação para qual grupo essas tecnologias serão incorporadas:

Oncoguia: “Nesse sentido, defendemos que o relatório de incorporação deve especificar as recomendações de prescrição para cada um dos medicamentos incorporados, levando em consideração os efeitos colaterais, contra-indicações das moléculas e as doenças pré-existentes dos pacientes.”

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: “Ambas as drogas – sorafenibe e lenvatinibe – demonstraram eficácia nos estudos avaliados – porém com toxicidade limitante. Por isso somos favoráveis a incorporação – mas o tratamento deve ser feito por profissionais que saibam lidar com os eventos adversos das mesmas.”

Agradecemos às contribuições

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: “Defendemos a incorporação sustentável! Por isso é fundamental: 2) Uso racional e direcionado: estabelecer critérios rigorosos de elegibilidade para a prescrição de sorafenibe e lenvatinibe, garantindo que sejam usados apenas em pacientes com resistência comprovada ao rádio-iodo e que possam se beneficiar mais desses tratamentos. Isso deve ser complementado por um protocolo clínico e diretrizes terapêuticas claras”

Contribuições destacando o impacto dessas tecnologias na qualidade de vida do paciente e a comodidade posológica

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: "Especialistas explicam que pessoas com doença progressiva que não responde ao iodo radioativo frequentemente têm qualidade de vida reduzida devido à dor, fadiga e dificuldade para realizar atividades diárias. Tanto o lenvatinibe quanto o sorafenibe permitem que as pessoas retornem ao trabalho e participem da vida familiar, ao mesmo tempo em que aumentam sua qualidade de vida."

Agradecemos às contribuições

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: "Ressalta-se ainda que por se tratar de medicamentos via oral, a adesão ao tratamento se torna maior, além da comodidade para o paciente. E sua efetividade pelos estudos apresentados são notórios."

Contribuições comentando sobre o desenho de estudo Crossover

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: "Importante ressaltar que em ambos estudos ocorreu crossover entre os braços – o que pode ter impactado na análise de sobrevida global."

Agradecemos às contribuições

Empresa Bayer: "No estudo fase III DECISION, a sobrevida global (SG) de sorafenibe não diferiu significativamente do placebo (HR 0,80 95% IC 0,54-1,19; p=0,14) e a mediana não foi atingida para ambos os grupos na data de corte da análise primária. Porém vale ressaltar que as avaliações de resultados de SG necessitam de cuidado, visto que estes achados são confundidos pela terapia pós-progressão e possibilidade dos pacientes do grupo placebo passarem a receber sorafenibe após a quebra do cegamento do estudo (crossover; 71% dos pacientes do grupo placebo receberam sorafenibe) (Brose et al. 2014) (7)."

Favoráveis a incorporação

Oncoguia: "Com tudo isso, somos favoráveis à inclusão do sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo."

Oncoguia: "Ressaltamos, também, a importância da incorporação de ambas as moléculas, a fim de permitir a escolha do medicamento mais adequado para cada caso clínico."

Agradecemos às contribuições

Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: "Favorável à incorporação.... Os pacientes com carcinoma de tireoide estão órfãos de tratamento medicamentoso, a incorporação deste medicamentos representa uma real possibilidade de cuidado e sobrevida livre da doença."

Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: "Somos favoráveis a incorporação de tratamento para o carcinoma diferenciado iodorefratário em progressão no âmbito do SUS (importante ressaltar que não há nenhum tratamento disponível para o tratamento destes pacientes neste cenário)."

Fonte: elaboração própria. **Nota:** O texto das contribuições foi retirado das respostas do formulário ou dos anexos, sendo destacadas as principais contribuições, e transcritos como enviado à consulta pública, sem alterações ou correções.

18. 4. Contribuições para o tópico estudos econômicos

As contribuições relacionadas aos estudos econômicos em geral destacaram a importância da negociação de preço das tecnologias avaliadas, como apresentado a seguir:

- Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde: “*O impacto orçamentário é significativo, assim como outros tratamentos da oncologia, é importante uma abordagem para o sistema de saúde tendo o Ministério da Saúde como o protagonista na negociação de preço, aquisição e, com o apoio dos estados, a distribuição dos medicamentos aos centros de oncologia.*”
- Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: “*Além disso – o impacto orçamentário é robusto e por isso uma discussão de custo das drogas deve ser feita junto a indústria farmacêutica para que a incorporação seja sustentável, custo efetiva e beneficiar os pacientes.*”
- Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: “*Defendemos a incorporação sustentável! Por isso é fundamental: 1)negociação de preços com os fabricantes para obter descontos significativos, especialmente considerando a compra em grande volume;*”
- Grupo Brasileiro de Câncer de Cabeça e PESCOÇO em parceria com a Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: “*Com estratégias adequadas de negociação de preços, uso racional e monitoramento contínuo, essa incorporação pode ser realizada de maneira sustentável, proporcionando benefícios significativos aos pacientes e ao sistema de saúde como um todo.*”

Ainda, um dos comentários destacou que não foi considerado a existência de genéricos no modelo, entretanto os valores de preço incluídos na análise foram estabelecidos conforme o menor preço encontrado no BPS/SIASG entre maio de 2022 e novembro de 2023. A busca foi conduzida em 17 de novembro de 2023.

- “*o impacto econômico é dependente de negociação e a existência de genéricos da tecnologia no horizonte não foi considerado*”

Um dos contribuintes destacou a questão da faixa etária elegível no modelo, considerando a menção a idade de diagnóstico, descrita na introdução do relatório:

- “*A idade em que os pacientes fazem o diagnóstico de CDT é em torno dos 45-50 anos, entretanto a idade em que os pacientes necessitam de terapia alvo é bastante depois disso (a média de idade dos dois estudos pivotais em torno dos 60 anos).*”

Contudo destacamos que consideramos a idade inicial no modelo de 63 anos, conforme os estudos da literatura incluídos na RS. Além disso, o horizonte de tempo foi definido tanto pela faixa etária comumente acometida quanto pela estimativa de vida da população brasileira⁶³. Adicionalmente, para validarmos esta questão do horizonte temporal, conduzimos uma análise adicional, com um horizonte temporal de 20 anos (240 ciclos mensais), porém as tecnologias permanecem como não **custo-efetiva (fora do limiar estabelecido pela Conitec)**, conforme mostrado na tabela a seguir (Tabela 15).

Tabela 15. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando sorafenibe/lenvatinibe e Melhor cuidado de suporte em um horizonte temporal de 10 e 20 anos.

| Estratégia | Custo total | E- QALY | RCEI QALY ganho | E-AV | RCEI AV ganho |
|---|-------------|---------|-----------------|------|---------------|
| Sorafenibe vs melhor cuidado de suporte – HORIZONTE TEMPORAL DE 10 ANOS | | | | | |
| Melhor cuidado de suporte | R\$132.099 | 1,35 | | 2,31 | |
| Sorafenibe | R\$369.563 | 2,24 | R\$ 268.243 | 3,87 | R\$ 152.254 |
| Diferença | R\$236.911 | 0,88 | | 1,56 | |
| Sorafenibe vs melhor cuidado de suporte – HORIZONTE TEMPORAL DE 20 ANOS | | | | | |
| Melhor cuidado de suporte | R\$132.100 | 1,35 | | 2,31 | |
| Sorafenibe | R\$391.119 | 2,43 | R\$ 241.709 | 4,24 | R\$ 134.008 |
| Diferença | R\$259.020 | 1,07 | | 1,93 | |
| Lenvatinibe vs melhor cuidado de suporte – HORIZONTE TEMPORAL DE 10 ANOS | | | | | |
| Melhor cuidado de suporte | R\$176.386 | 1,19 | | 2,14 | |
| Lenvatinibe | R\$576.462 | 2,44 | R\$ 319.195 | 3,77 | R\$ 245.424 |
| Diferença | R\$400.076 | 1,25 | | 1,63 | |
| Lenvatinibe vs melhor cuidado de suporte – HORIZONTE TEMPORAL DE 20 ANOS | | | | | |
| Melhor cuidado de suporte | R\$176.539 | 1,19 | | 2,14 | |
| Lenvatinibe | R\$598.243 | 2,61 | R\$ 295.885 | 4,11 | R\$ 214.304 |
| Diferença | R\$421.704 | 1,43 | | 1,97 | |

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

O mesmo contribuinte comentou sobre o **custo de eventos adversos** nos modelos.

- “*Não está claro como foi feita a simulação, mas há de se considerar que o grupo não tratado deverá apresentar maior taxa de progressão da doença e, por isso, efeitos adversos. No estudo SELECT, por exemplo, a taxa de efeitos adversos graves entre o grupo tratado e o grupo não tratado foi de 49,8% vs. 22.9% (diferença de 26,9%).*”

Para mensurar o custo de eventos adversos, nós assumimos a proporção de pacientes com eventos adversos sérios relacionados ao tratamento nos estudos Select e Decision, e consideramos o valor via SIGTAP do código 03.04.10.001-3 TRATAMENTO DE INTERCORRENCIAS CLINICAS DE PACIENTE ONCOLOGICO e a frequência deste em 2022, via Tabwin. Além disso, o estudo não apresenta o número de eventos adversos na população progredida, e sim o número de eventos de cada tecnologia.

Ainda, outro ponto levantado nas contribuições foi com relação aos custos incluídos no tratamento de suporte e no estado pós-progressão como elencado a seguir:

- *Os custos das coortes de tratamento de suporte e de ambos os medicamentos precisam ser revistos. Não fica claro como se chegou a ambos os custos no Apêndice 7, mas algumas observações podem ser feitas: - Estes dois grupos de pacientes têm seguimentos e uso de recursos muito semelhantes. O não uso do medicamento pode inclusive acarretar aumento de custo no que tange a internações médicas e outros procedimentos., - Os exames de imagem não são feitos em todos os “ciclos”., - O exame “02.08.03.004-2 - cintilografia p/ pesquisa do corpo inteiro” não é feito nesses pacientes (em nenhum dos dois grupos)., - Ambos os grupos podem precisar de internação hospitalar (apesar de isso ser raro), então os procedimentos de internação devem ser iguais em ambos os grupos (tratado e não tratado)., - Nos causou estranheza o valor do item “02.02.06.025-0 - dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)” ser R\$ 2.107,22 por ciclo., - Na nossa opinião, o modelo (em especial em relação aos custos deve ser revisto). Na prática clínica, a grande diferença no acompanhamento destes pacientes é o custo do medicamento. Logo, se não houver como ajustar o modelo de maneira mais realística, seria preferível utilizar somente este custo como custo incremental da terapia – o que impactaria fortemente nos modelos de custo-utilidade (resultando em RCEI de cerca de R\$ 150 mil por QALY ganho).,*

Em geral os custos foram estabelecidos de acordo com o código referente ao procedimento, e de acordo com o total de procedimentos/frequência no Tabwin (filtrando pelo CID de câncer de tireoide).

Adicionalmente, para definirmos os procedimentos e as frequências destes vinculados ao custo de monitoramento e ao custo de estado pós-progressão consideramos os procedimentos mencionados no PCDT vigente de Carcinoma Diferenciado da Tireoide ⁶ e no relatório do NICE (conforme mencionado na nota b da tabela do Apêndice 7) ⁵⁵. Assim, respondendo sobre a frequência dos exames de imagem, destacamos que consideramos a realização ser trimestral e não por ciclo (os custos foram apresentados por ciclo ponderando pela frequência da realização do exame).

Entretanto, reparamos que não havíamos colocado na tabela a nota “b” no estado de pós-progressão, e observamos que houve um desalinhamento no word em alguns valores apresentados no estado pós-progressão (como o valor R\$ 2.107 que se refere ao PET-CT e não a TSH). Assim, apresentamos a seguir parte da tabela de custos ajustada (**Tabela 16**).

Tabela 16. Custos incluídos na análise

| Recurso | Descrição | Valor unitário | Valor por ciclo | Fonte |
|------------------------------------|--|----------------|-----------------|--------------|
| Custos pós-progressão ^b | 02.02.06.036-5 - dosagem de tireoglobulina | R\$ 15,35 | R\$ 15,35 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.06.038-1 - dosagem de tiroxina livre (T4 livre) | R\$ 11,60 | R\$ 11,60 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.06.025-0 - dosagem de hormonio tireoestimulante (TSH) | R\$ 8,96 | R\$ 8,96 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.06.01.009-5 - tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT) | R\$ 2.107,22 | R\$ 2.107,22 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.06.01.005-2 - tomografia computadorizada do pescoço | R\$ 86,75 | R\$ 86,75 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.02.038-0 - hemograma completo | R\$ 4,11 | R\$ 4,11 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.02.002-9 - contagem de plaquetas | R\$ 2,73 | R\$ 2,73 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.02.013-4 - Determinação de tempo de tromboplastina parcial ativada (ttP ativada) | R\$ 5,77 | R\$ 1,92 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.02.014-2 - Determinação de tempo e atividade da protrombina (tap) | R\$ 2,73 | R\$ 0,91 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.01.031-7 - dosagem de creatinina | R\$ 1,85 | R\$ 0,62 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.01.061-9 dosagem de albumina | R\$ 1,40 | R\$ 0,47 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.01.064-3 - dosagem de transaminase glutamico-oxalacetica (TGO) | R\$ 2,01 | R\$ 0,67 | SIGTAP/ NICE |
| | 02.02.01.065-1 - dosagem de transaminase glutamico-piruvica (TGP) | R\$ 2,01 | R\$ 0,67 | SIGTAP/ NICE |

Fonte: elaboração própria. **Notas:** *Consultas realizadas em novembro de 2023. ^b A proporção de exames foi estabelecida com o estudo do NICE ⁵⁵.

Ainda, destacamos que consideramos os mesmos custos no monitoramento, no tratamento de suporte e no estado de pós-progressão independente do braço, pelo manejo do paciente em geral ser igual, diferindo principalmente, pela probabilidade de progressão e óbito de um paciente no braço intervenção e no braço comparador.

Houve ainda uma contribuição comentando sobre um estudo conduzido na perspectiva da ANS:

- **Governo do Estado de Minas Gerais - Secretaria de Estado De saúde:** “*Um estudo apresentado a CoSAúde e ANS, o custo-utilidade sugere que a incorporação de lenvatinibe levará a um incremento de custo com ganhos significativos em QALYs (RCUI de R\$ 215 mil por QALY ganho). A análise de impacto orçamentário estimou um impacto acumulado de aproximadamente R\$78 milhões em cinco anos (aumento médio de R\$0,41 por beneficiário). Ressalta-se ainda que por se tratar de medicamentos via oral, a adesão.*

Nós olhamos o modelo comentado, e em geral os custos incluídos no modelo e os parâmetros, foram similares aos que foram incluídos neste modelo.

Adicionalmente, recebemos uma contribuição da Empresa Bayer propondo um novo valor para a tecnologia, conforme os trechos a seguir:

- **Empresa Bayer:** “*O restante dos parâmetros foram mantidos, com exceção do preço de sorafenibe, alterado para uma nova proposta pela Bayer.*”
- **Empresa Bayer:** “*Para compor os custos por ciclo do modelo utilizamos os mesmos valores reportados pelo relatório, com exceção do preço de sorafenibe, que ajustamos para R\$48,00 por comprimido (3).*”
- **Empresa Bayer:** “*Por meio desta contribuição a Bayer manifesta sua disponibilidade em buscar uma solução para viabilizar a incorporação de sorafenibe no mercado público brasileiro, pois acredita que a incorporação de mais uma opção representaria importante conquista no tratamento dos pacientes com CDT no SUS.*”

Na **Tabela 17** é apresentado os resultados considerando o resultado proposto com o novo valor de sorafenibe (de R\$ 91,90/comprimido para R\$ 48,00/comprimido).

Tabela 17. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade comparando sorafenibe e melhor cuidado de suporte em um horizonte temporal de 10 anos – considerando novo valor proposto para sorafenibe.

| Estratégia | Custo total | E- QALY | ICER QALY ganho | E-AV | ICER AV ganho |
|--|-------------|---------|-----------------|------|---------------|
| Sorafenibe vs melhor cuidado de suporte – Horizonte temporal de 10 anos – Assumindo o valor de R\$ 91,90/comprimido | | | | | |
| Melhor cuidado de suporte | R\$132.099 | 1,35 | | 2,31 | |
| Sorafenibe | R\$369.563 | 2,24 | R\$ 268.243 | 3,87 | R\$ 152.254 |
| Diferença | R\$236.911 | 0,88 | | 1,56 | |

| Sorafenibe vs melhor cuidado de suporte – Horizonte temporal de 10 anos – Assumindo o valor de R\$ 48,00/comprimido | | | | | |
|---|-------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Melhor cuidado de suporte | R\$132.099 | 1,35 | | 2,31 | R\$ 106.332 |
| Lenvatinibe | R\$297.554 | 2,24 | R\$ 187.337 | 3,87 | |
| Diferença | R\$165.456 | 0,88 | | 1,56 | |

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

Além disso, a Bayer trouxe a seguinte contribuição, destacando que refizeram as curvas de sobrevida:

- **Empresa Bayer:** “A Bayer buscou reproduzir o modelo econômico do parecerista com as informações reportadas, com a intenção de validar os dados para uma possível proposta final de preço para incorporação, porém foram encontradas algumas limitações na análise econômica não sendo possível reproduzi-la. Por este motivo, desenvolvemos um modelo econômico novo, utilizando a mesma metodologia do parecerista porém refazendo as curvas de sobrevida para recalcular a efetividade.”

Assim, conforme esta contribuição, o modelo foi ajustado com os parâmetros apresentados pela empresa para as curvas selecionadas (Weibull para SG de ambos os braços e log-normal para SLP de ambos os braços), todavia, o valor do RCEI aumenta significativamente, uma vez que há um aumento na curva de SG e SLP em ambos os braços. A seguir apresentamos a **Figura 3** comparando as curvas utilizadas no modelo prévio e no modelo da empresa.

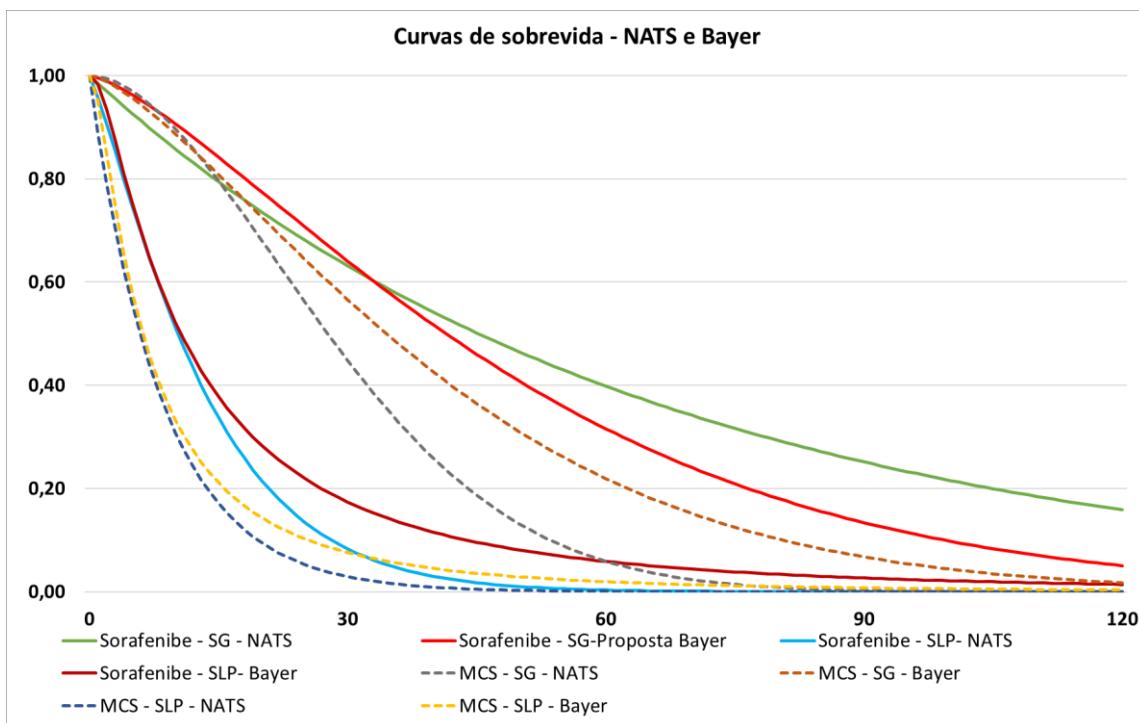


Figura 3. Comparação entre as curvas do modelo do relatório e da empresa Bayer – para sorafenibe (linha contínua) e melhor cuidado de suporte (MCS).

Fonte: elaboração própria.

As RCEI obtidas com o nosso modelo foram de R\$ 187.337 por QALY e R\$ 106.332 por anos de vida ganhos, ao considerar as extrações realizadas pelo demandante os RCEI seriam de R\$ 310.758 e R\$ 252.088, respectivamente. Em ambos os casos os valores obtidos são de três vezes o limiar estabelecido pela Conitec para QALY e AV ganho. Destacamos que os valores obtidos pela empresa e pelos pareceristas diferiram pela empresa só ter considerado os custos atrelados a melhor cuidado de suporte para o comparador, não incluindo este mesmo custo no braço intervenção.

Ainda, com o novo valor proposto pelo demandante foi recalculado o impacto orçamentário de uma possível incorporação de sorafenibe no SUS, tanto no cenário alternativo 1 (incluindo todos os custos diretos em saúde) quanto no cenário alternativo 2 (incluindo somente custos atrelados a tecnologia avaliada), os resultados são apresentados nas tabelas a seguir, respectivamente.

Tabela 18 - Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 (i.e., todos os custos diretos em saúde).

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Acumulado (5 anos) |
|---------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| Market share de 10% a 50% | | | | | | |
| Cenário de referência | R\$ 4.462.869 | R\$ 6.343.880 | R\$ 7.433.793 | R\$ 8.090.048 | R\$ 8.663.693 | R\$ 34.994.285 |
| Cenário alternativo | R\$ 5.111.021 | R\$ 8.054.587 | R\$ 10.518.115 | R\$ 12.730.264 | R\$ 14.607.977 | R\$ 51.021.964 |

| | | | | | | |
|----------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|----------------|
| Impacto orçamentário | R\$ 648.151 | R\$ 1.710.707 | R\$ 3.084.321 | R\$ 4.640.215 | R\$ 5.944.283 | R\$ 16.027.678 |
| Market share de 20% a 100% | | | | | | |
| Cenário de referência | R\$ 4.462.870 | R\$ 6.343.880 | R\$ 7.433.793 | R\$ 8.090.049 | R\$ 8.663.694 | R\$ 34.994.286 |
| Cenário alternativo | R\$ 5.710.913 | R\$ 9.765.294 | R\$ 13.602.436 | R\$ 17.370.479 | R\$ 21.085.929 | R\$ 67.535.051 |
| Impacto orçamentário | R\$ 1.248.043 | R\$ 3.421.414 | R\$ 6.168.643 | R\$ 9.280.431 | R\$ 12.422.235 | R\$ 32.540.765 |

Fonte: elaboração própria.

Tabela 19. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 (i.e., somente custos das tecnologias).

| | Ano 1 | Ano 2 | Ano 3 | Ano 4 | Ano 5 | Acumulado (5 anos) |
|----------------------------|---------------|---------------|----------------|----------------|----------------|--------------------|
| Market share de 10% a 50% | | | | | | |
| Cenário de referência | R\$ 4.221.574 | R\$ 5.817.993 | R\$ 6.643.857 | R\$ 7.056.984 | R\$ 7.409.651 | R\$ 31.150.060 |
| Cenário alternativo | R\$ 4.869.726 | R\$ 7.529.433 | R\$ 9.729.615 | R\$ 11.693.068 | R\$ 13.398.398 | R\$ 47.220.239 |
| Impacto orçamentário | R\$ 648.151 | R\$ 1.711.439 | R\$ 3.085.758 | R\$ 4.636.084 | R\$ 5.988.747 | R\$ 16.070.180 |
| Market share de 20% a 100% | | | | | | |
| Cenário de referência | R\$ 4.221.574 | R\$ 5.817.993 | R\$ 6.643.857 | R\$ 7.056.984 | R\$ 7.409.651 | R\$ 31.150.060 |
| Cenário alternativo | R\$ 5.517.877 | R\$ 9.240.872 | R\$ 12.815.373 | R\$ 16.329.152 | R\$ 19.870.613 | R\$ 63.773.887 |
| Impacto orçamentário | R\$ 1.296.302 | R\$ 3.422.878 | R\$ 6.171.517 | R\$ 9.272.168 | R\$ 12.460.962 | R\$ 32.623.827 |

Fonte: elaboração própria.

Por fim, a empresa questionou sobre os limiares adotados no relatório. Porém a Conitec vem adotando o limiar fixo, de R\$ 40.000/QALY ganho e R\$ 35.000/AV ganho

- **Empresa Bayer:** “É importante mencionar que o relatório do uso de limiares de custo-efetividade publicado pela CONITEC cita que os valores de limiares seriam atualizados anualmente conforme variação do PIB per capita brasileiro. Portanto, assumindo que para este ajuste seria utilizado como referência, para 2024, o valor do PIB per capita do Brasil de 2023 (R\$ 50.193,72), o resultado da RCEI por AVAQ de sorafenibe estaria dentro do limiar de três vezes o valor de referência (~R\$ 150.000,00), sendo considerado custo-efetivo para incorporação no SUS.”

19 Recomendação final da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 132ª Reunião Ordinária, no dia 07 de agosto de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a não incorporação do sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou

metastático, refratário ao iodo, progressivo. Consideraram-se as altas razões de custo-efetividade incrementais e estimativas de impacto orçamentário associadas às propostas de incorporação dos referidos medicamentos. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 914/2024.

20 Decisão

PORTRARIA SECTICS/MS Nº 42, DE 19 DE SETEMBRO DE 2024

Torna pública a decisão de não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Ref.: 25000.059341/2024-06.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INOVAÇÃO E DO COMPLEXO ECONÔMICO-INDUSTRIAL DA SAÚDE DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso das atribuições que lhe conferem a alínea "c" do inciso I do art. 32 do Decreto nº 11.798, de 28 de novembro de 2023, e tendo em vista o disposto nos arts. 20 e 23 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o sorafenibe e lenvatinibe para o tratamento de indivíduos com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide localmente avançado e/ou metastático, refratário ao iodo, progressivo.

Art. 2º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec, caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 3º O relatório de recomendação da Conitec sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

CARLOS A. GRABOIS GADELHA

21 Referências bibliográficas

1. Schmidbauer B, Menhart K, Hellwig D, Grosse J. Differentiated thyroid cancer—treatment: state of the art. *Int J Mol Sci.* 2017;18(6):1292.
2. Dunlap Q, Davies L. 17 - Differentiated Thyroid Cancer Incidence. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition)* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 174-180.e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032366127000017X>
3. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest.* 2012 Sep 27;35:3–9.
4. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droege J, Silberstein PT. Epidemiology of thyroid cancer: a review of the National Cancer Database, 2000-2013. *Cureus.* 2019;11(2).
5. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(3):176–88. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z>
6. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/carcinoma-diferenciado-da-tireoide-pcdt.pdf>. 2014.
7. Giovanella L, Duntas LH. Management of endocrine disease: the role of rhTSH in the management of differentiated thyroid cancer: pros and cons. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(4):R133–45.
8. Enokida T, Tahara M. Management of VEGFR-Targeted TKI for thyroid Cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(21):5536.
9. Bayer S.A. Nexavar® - tosilato de sorafenibe. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
10. United Medical LTDA. Lenvima® mesilato de lenvatinibe. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
12. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [cited 2021 Dec 8]. Available from: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
13. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Med.* 2021 Mar;18(3):e1003583.
14. Brose MS, Worden FP, Newbold KL, Guo M, Hurria A. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2692–9.
15. Gianoukakis AG, Dutcus CE, Batty N, Guo M, Baig M. Prolonged duration of response in lenvatinib responders with thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2018;25(6):699–704.
16. Tahara M, Brose MS, Wirth LJ, Suzuki T, Miyagishi H, Fujino K, et al. Impact of dose interruption on the efficacy of lenvatinib in a phase 3 study in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer.* 2019;106:61–8.

17. Haddad RI, Schlumberger M, Wirth LJ, Sherman EJ, Shah MH, Robinson B, et al. Incidence and timing of common adverse events in Lenvatinib-treated patients from the SELECT trial and their association with survival outcomes. *Endocrine*. 2017;56(1):121–8.
18. Kiyota N, Robinson B, Shah M, Hoff AO, Taylor MH, Li D, et al. Defining Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Efficacy and Safety of Lenvatinib by Radioiodine-Refractory Criteria in the SELECT Trial. *Thyroid*. 2017;27(9):1135–41.
19. Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer*. 2021;147:51–7.
20. Wirth LJ, Tahara M, Robinson B, Francis S, Brose MS, Habra MA, et al. Treatment-emergent hypertension and efficacy in the phase 3 Study of (E7080) lenvatinib in differentiated cancer of the thyroid (SELECT). *Cancer*. 2018;124(11):2365–72.
21. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, Dutcus CE, Song J, Taylor MH, et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(11):4103–9.
22. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, Robinson B, Brose MS, Elisei R, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(7):621–30.
23. Worden F, Fassnacht M, Shi Y, Hadjieva T, Bonichon F, Gao M, et al. Safety and tolerability of sorafenib in patients with radioiodine-refractory thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2015;22(6):877–87.
24. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319–28.
25. Zheng X, Xu Z, Ji Q, Ge M, Shi F, Qin J, et al. A Randomized, Phase III Study of Lenvatinib in Chinese Patients with Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clin Cancer Res*. 2021;27(20):5502–9.
26. Feng G, Luo Y, Zhang Q, Zeng F, Xu J, Zhu J. Sorafenib and radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC): a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2020;68(1):56–63.
27. Klein Hesselink EN, Steenvoorden D, Kapiteijn E, Corssmit EP, van der Horst-Schrivers AN, Lefr, et al. Therapy of endocrine disease: response and toxicity of small-molecule tyrosine kinase inhibitors in patients with thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(5):R215-25.
28. Oba T, Chino T, Soma A, Shimizu T, Ono M, Ito T, et al. Comparative efficacy and safety of tyrosine kinase inhibitors for thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Endocr J*. 2020;67(12):1215–26.
29. Yan Z, Yang M, Lai CL. Clinical efficacy of lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2021;95(3):478–88.
30. Yu ST, Ge JN, Luo JY, Wei ZG, Sun BH, Lei ST. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* [Internet].

- 2019;11:1525–32. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2001612757&from=export http://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S191499>
31. Tsoli M, Alex, raki KI, Spei ME, Kaltsas GA, Daskalakis K. Anti-Tumor Activity and Safety of Multikinase Inhibitors in Advanced and/or Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Horm Metab Res.* 2020;52(1):25–31.
32. Kawalec P, Malinowska-Lipień I, Brzostek T, Kózka M. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and indirect comparison with sorafenib. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(12):1303–9.
33. Ji X, Liang W, Lv G, Ding C, Lai H, Li L, et al. Efficacy and safety of targeted therapeutics for patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: Systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol [Internet].* 2022;13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2019023782&from=export http://dx.doi.org/10.3389/fphar.2022.933648>
34. Fleeman N, Houten R, Chaplin M, Beale S, Boland A, Dundar Y, et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. Vol. 19, *BMC Cancer.* 2019.
35. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2^a edição. Brasilia; 2014.
36. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ.* 2022 Jan 11;e067975.
37. Moleti M, Sturniolo G, Di Mauro M, Russo M, Vermiglio F. Female Reproductive Factors and Differentiated Thyroid Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne) [Internet].* 2017;8. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2017.00111>
38. Dunlap Q, Davies L. 17 - Differentiated Thyroid Cancer Incidence. In: Randolph GW, editor. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition) [Internet].* Elsevier; 2021. p. 174-180.e2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032366127000017X>
39. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/carcinoma-diferenciado-da-tireoide-pcdt.pdf>. 2014.
40. Fordham BA, Kerr C, de Freitas HM, Lloyd AJ, Johnston K, Pelletier CL, et al. Health state utility valuation in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Patient Prefer Adherence.* 2015;9.

41. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Nov 29];19(1):1–7. Available from: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
42. Falk Hvidberg M, Hernández Alava M. Catalogues of EQ-5D-3L Health-Related Quality of Life Scores for 199 Chronic Conditions and Health Risks for Use in the UK and the USA. *Pharmacoeconomics*. 2023;41(10).
43. Diretrizes Metodológicas: Qualidade de Vida em Análises Econômicas [Internet]. 2023 [cited 2024 Feb 4]. Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf
44. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [cited 2022 Nov 30]. Available from: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
45. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. 2012 Sep;15(6):843–50.
46. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. 2009 Jul;27(7):533–45.
47. Brose MS, Panaseykin Y, Konda B, de la Fouchardiere C, Hughes BGM, Gianoukakis AG, et al. A Randomized Study of Lenvatinib 18 mg vs 24 mg in Patients With Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2022 Mar 1;107(3):776–87. Available from: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab731>
48. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
49. Hirsch D, Levy S, Tsvetov G, Gorshtain A, Slutzky-Shraga I, Akirov A, et al. Long-term Outcomes and Prognostic Factors in Patients with Differentiated Thyroid Cancer and Distant Metastases. *Endocrine Practice* [Internet]. 2017 Oct 1;23(10):1193–200. Available from: <https://doi.org/10.4158/EP171924.OR>
50. Borges AK da M, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Differentiated thyroid carcinoma: a 5-years survival study at a referral hospital in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2019;53:106.
51. Nava CF, Zanella AB, Scheffel RS, Maia AL, Dora JM. Impact of the updated TNM staging criteria on prediction of persistent disease in a differentiated thyroid carcinoma cohort. *Arch Endocrinol Metab*. 2019;63(1).
52. Xing M, Haugen BR, Schlumberger M. Progress in molecular-based management of differentiated thyroid cancer. Vol. 381, *The Lancet*. 2013.
53. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [cited 2022 Jan 20]. Available from: https://rebrats.saude.gov.br/images/Documentos/2024/Diretrizes_Metodologicas_Qualidade_de_Vida_em_Analises_Economicas.pdf

- https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_i_mpacto.pdf
54. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [cited 2022 Nov 16]. Available from: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
55. NICE. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535>. 2018.
56. CADTH. Nexavar for Metastatic Progressive Differentiated Thyroid Carcinoma - Details. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nexavar-metastatic-progressive-differentiated-thyroid-carcinoma-details>. 2014.
57. CADTH. Lenvima for Differentiated Thyroid Cancer – Details. Disponível em: <https://www.cadth.ca/lenvima-differentiated-thyroid-cancer-details>. 2016.
58. SMC. sorafenib (Nexavar). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/sorafenib-nexavar-fullsubmission-105515/>. 2015;
59. SMC. lenvatinib (Lenvima). Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/lenvatinib-lenvima-fullsubmission-117916/>. 2016.
60. PBS. Sorafenib. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10226f>.
61. PBS. Lenvatinib. Disponível em: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/10952k>.
62. Treistman N, Nobre GM, Tramontin MY, da Silva GMW, Herchenhorn D, Araujo LH de L, et al. Prognostic factors in patients with advanced differentiated thyroid cancer treated with multikinase inhibitors – A single Brazilian center experience. Arch Endocrinol Metab. 2021;65(4).
63. IBGE. Projeções da população brasileira. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9109-projecao-da-populacao.html>.
64. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. Syst Rev. 2016 Dec;5(1):210.
65. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ. 2017 Sep 21;358:j4008.
66. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
67. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. BMJ (Online). 2017;358:1–9.
68. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. The BMJ. 2019;366:1–8.

69. Nikolakopoulou A, Higgins JPT, Papakonstantinou T, Chaimani A, Del Giovane C, Egger M, et al. CINeMA: An approach for assessing confidence in the results of a network meta-analysis. *PLoS Med.* 2020/04/04. 2020;17(4):e1003082.
70. Higgin J Chandler J Cumpston M Li T Page M et al TJ. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Handbook. 2021.
71. Tremblay G, Holbrook T, Milligan G, Pelletier CL, Rietschel P. Matching-adjusted indirect treatment comparison in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Comparative Effectiveness Research.* 2016;6:13–21.

Lista de figuras dos apêndices

| | |
|--|-------------------------------|
| FIGURA A1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS..... | 92 |
| FIGURA A2. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA SORAFENIBE PARA SOBREVIDA GLOBAL..... | 118 |
| FIGURA A3. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA SORAFENIBE PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO | 118 |
| FIGURA A4. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA SORAFENIBE | 119 |
| FIGURA A5. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA GLOBAL..... | 119 |
| FIGURA A6. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO | 120 |
| FIGURA A7. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO | 120 |
| FIGURA A8. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA LENVATINIBE PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO | 121 |
| FIGURA A9. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA LENVATINIBE PARA SOBREVIDA GLOBAL | 121 |
| FIGURA A10. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA LENVATINIBE | 122 |
| FIGURA A11. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO | 122 |
| FIGURA A12. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO PARA SOBREVIDA GLOBAL | 123 |
| FIGURA A13. CURVAS DE EXTRAPOLAÇÃO PARA PLACEBO | 123 |
| FIGURA A14. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE - QALY). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A15. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (DESFECHO: ANOS DE VIDA - AV). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A16. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE - QALY - SORAFENIBE VS PLACEBO). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A17. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO- SORAFENIBE VS PLACEBO). ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. | |
| FIGURA A18. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE – QALY – LENVATINIBE VS PLACEBO). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A19. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO- LENVATINIBE VS PLACEBO).ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. | |
| FIGURA A20. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA SORAFENIBE VS PLACEBO (DESFECHO: QALY GANHO). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A21. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA LENVATINIBE VS PLACEBO (DESFECHO: QALY GANHO). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A22. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA SORAFENIBE VS PLACEBO (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A23. DIAGRAMAS DE TORNADO PARA LENVATINIBE VS PLACEBO (DESFECHO: ANOS DE VIDA GANHO). | ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| FIGURA A24. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 1): | 132 |
| FIGURA A25. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 2): | 132 |
| FIGURA A25. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 3): | 133 |
| FIGURA A25. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA SORAFENIBE (CENÁRIO PROPOSTO 4): | 133 |
| FIGURA A26. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 1): | 134 |
| FIGURA A27. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 2): | 134 |
| FIGURA A27. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 3): | 135 |
| FIGURA A27. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICAS PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA LENVATINIBE (CENÁRIO PROPOSTO 4): | 135 |

Lista de quadros dos apêndices

| | |
|---|-----------|
| QUADRO A1. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA PUBMED..... | 88 |
| QUADRO A2. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA EMBASE | 88 |
| QUADRO A3. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA COCHRANE LIBRARY | 89 |
| QUADRO A4. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, SEGUNDO DESFECHOS AVALIADOS. | 97 |
| QUADRO A5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS. | 99 |

Lista de tabelas dos apêndices

| | |
|---|-------------------------------|
| TABELA A1. RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA GLOBAL | 101 |
| TABELA A2. RESULTADOS PARA O DESFECHO SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO | 103 |
| TABELA A3. RESULTADOS PARA O DESFECHO TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA | 106 |
| TABELA A4. EVENTOS ADVERSOS GERAIS E GRAVES DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS | 109 |
| TABELA A5. PRINCIPAIS RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE DE JI 2022 | 111 |
| TABELA A6. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA A COMPARAÇÃO DE SORAFENIBE E PLACEBO:..... | 115 |
| TABELA A7. PARÂMETROS UTILIZADOS PARA A COMPARAÇÃO DE LENVATINIBE E PLACEBO:..... | 116 |
| TABELA A8. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE/UTILIDADE COMPARANDO LENVATINIBE (18MG/DIA) E PLACEBO | ERRO! ÍNDICADOR NÃO DEFINIDO. |
| TABELA A9. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 3 (TODOS OS CUSTOS DIRETOS EM SAÚDE, MARKET SHARE 20-100%). | 130 |
| TABELA A10. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO PROPOSTO 4 (SOMENTE CUSTOS DAS TECNOLOGIAS, MARKET SHARE 20 A 100%)...... | 131 |

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

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

Intervenção

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

Comparadores

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

Desfechos

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

Primários (críticos):

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

Secundários (importantes):

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

Tipos de estudo

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

Critérios de elegibilidade

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

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

Fontes de informações e estratégias de busca

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

Quadro A1. Estratégia de busca na plataforma PubMed

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

Fonte: Elaboração própria.

Quadro A2. Estratégia de busca na plataforma Embase

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

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

Fonte: Elaboração própria.

Quadro A3. Estratégia de busca na plataforma Cochrane Library

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

Fonte: Elaboração própria.

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o *software Endnote®* e, posteriormente, de modo manual. A triagem e a elegibilidade dos estudos foram realizadas utilizando o *software Rayyan*⁶⁴. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

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

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

Extração dos dados

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

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

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

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

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

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

ii) Resultados de eficácia e segurança: considerando os desfechos de interesse (incluindo medidas de efeito com seus respectivos intervalos de confiança e o *ranking* global, no caso de meta-análises em rede). Foram extraídos os resultados dos estudos que apresentaram qualidade metodológica MODERADA ou ALTA pela avaliação da ferramenta AMSTAR-2⁶⁵.

iii) Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida): média, desvio-padrão (DP) ou intervalo de confiança (IC) e p-valor; e para desfechos dicotômicos (i.e., sobrevida global, sobrevida livre de metástase, sobrevida livre de progressão radiológica e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), IC ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁶⁶ sempre que possível.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2)⁶⁷, composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0)⁶⁸ para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Síntese e análise de dados

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

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

Avaliação da qualidade da evidência

Considerando a existência de meta-análises em rede sobre o tema, a qualidade ou certeza da evidência foi avaliada considerando *Confidence in Network Meta-Analysis* (CINeMA)⁶⁹ apenas para os desfechos primários. Para tanto, considerou-se a meta-análise de Ji 2022 para a avaliação da qualidade da evidência, tendo em vista que o estudo considera os ECR de interesse para a demanda em questão, apresenta qualidade metodológica satisfatória (como explorado em seções posteriores) e representa a revisão sistemática mais atual sobre o tema³³. Reitera-se ainda que, no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*⁷⁰ o GRADE não é recomendado em detrimento ao CINeMA, e vice-versa, para avaliação da qualidade da evidência em meta-análises em rede.

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

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

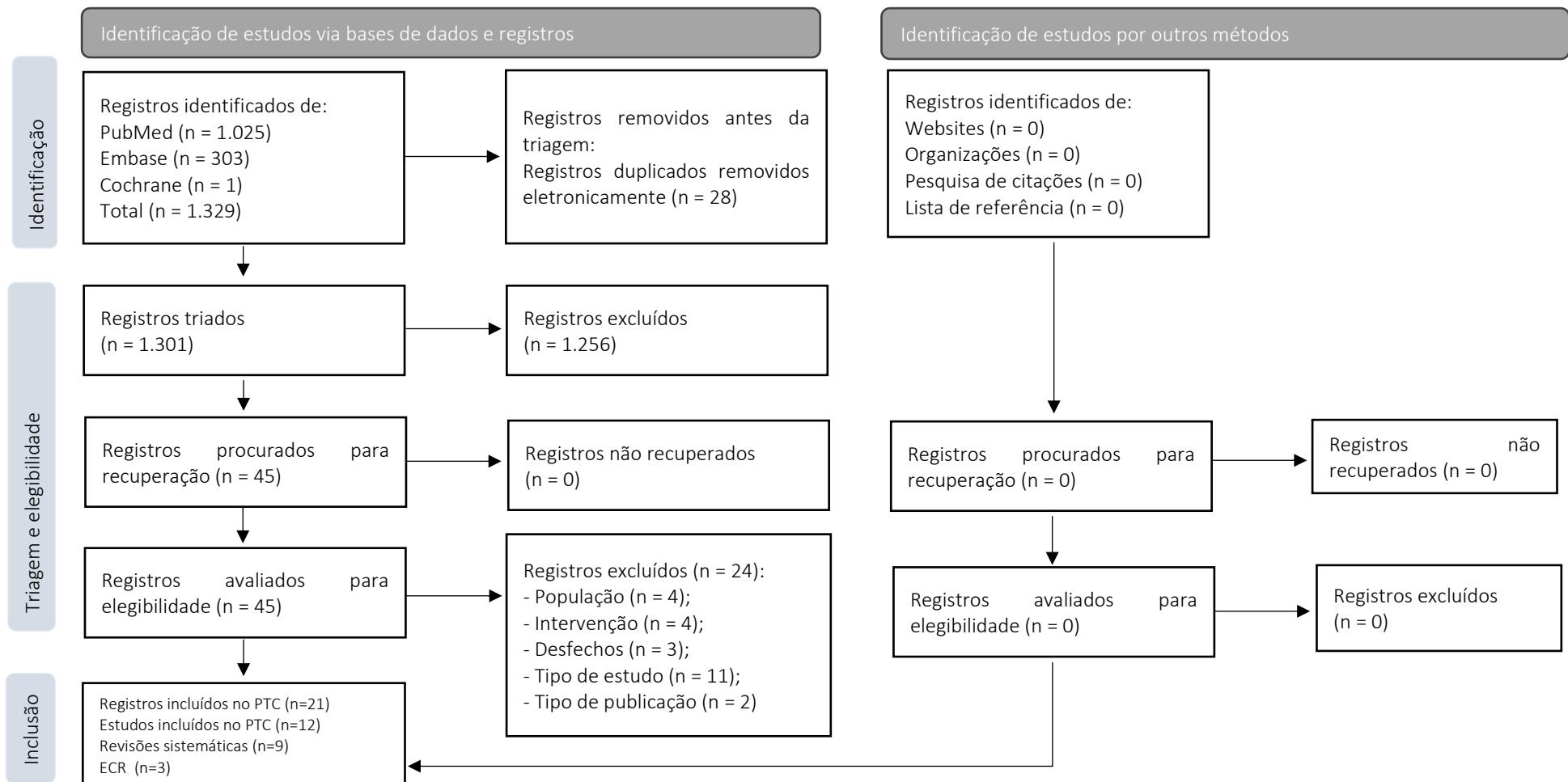


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Excluído por população inelegível (n = 4)

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

Excluído por intervenção inelegível (n = 4)

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

Excluído por desfecho inelegível (n = 3)

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

2. Grevel J, Jentsch G, Austin R, Prins NH, Lettieri J, Mitchell D, et al. Exposure-Response Modeling and Simulation of Progression-Free Survival and Adverse Events of Sorafenib Treatment in Patients With Advanced Thyroid Cancer. *Clinical and translational science*. 2019;12(5):459-69.
- 3 Zhu Y, Liu K, Wang K, Peng L. Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibitors in Chinese Patients With Advanced Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Network Meta-Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. *Frontiers in endocrinology*. 2022;13.

Excluído por tipo de estudo (n = 11)

1. Krajewska J, Jarzab B. Lenvatinib for the treatment of radioiodine-refractory follicular and papillary thyroid cancer. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2014;2(12):1331-40.
2. McFarland DC, Misiukiewicz KJ. Sorafenib in radioactive iodine-refractory well-differentiated metastatic thyroid cancer. *OncoTargets and Therapy*. 2014;7:1291-9.
3. Schneider TC, Abdulrahman RM, Corssmit EP, Morreau H, Smit JW, Kapiteijn E. Long-term analysis of the efficacy and tolerability of sorafenib in advanced radio-iodine refractory differentiated thyroid carcinoma: final results of a phase II trial. *European journal of endocrinology*. 2012;167(5):643-50.
4. Shen CT, Qiu ZL, Luo QY. Sorafenib in the treatment of radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(2):253-61.
5. Su J, Lu J, Zhang J, Wang M, Yan J, Lin S. A meta-analysis of the efficacy and toxicity of tyrosine kinase inhibitors in treating patients with different types of thyroid cancer: how to choose drugs appropriately? *Current opinion in oncology*. 2023;35(2):132-44.
6. Thomas L, Lai SY, Dong W, Feng L, Dadu R, Regone RM, et al. Sorafenib in metastatic thyroid cancer: a systematic review. *The oncologist*. 2014;19(3):251-8.
7. Vuong HG, Ho ATN, Tran TTK, Capdevila J, Benekli M, Nakazawa T, et al. Efficacy and toxicity of sorafenib in the treatment of advanced medullary thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Head & neck*. 2019;41(8):2823-9.
8. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, Puttaswamy K, Redlinger M, Ransone K, et al. Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4714-9.
9. Ahmed M, Barbachano Y, Riddell A, Hickey J, Newbold KL, Viros A, et al. Analysis of the efficacy and toxicity of sorafenib in thyroid cancer: A phase II study in a UK based population. *European Journal of Endocrinology, Supplement*. 2011;165(2):315-22.
10. Kloos RT, Ringel MD, Knopp MV, Hall NC, King M, Stevens R, et al. Phase II trial of sorafenib in metastatic thyroid cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(10):1675-84.
11. Anderson RT, Linnehan JE, Tongbram V, Keating K, Wirth LJ. Clinical, safety, and economic evidence in radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer: a

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

Excluído por tipo de publicação (n = 2)

1. Fleeman N, Houten R, Bagust A, Richardson M, Beale S, Boland A, et al. Lenvatinib and sorafenib for differentiated thyroid cancer after radioactive iodine: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2020;24(2):1-180.
2. Nair A, Lemery SJ, Yang J, Marathe A, Zhao L, Zhao H, et al. FDA Approval Summary: Lenvatinib for Progressive, Radio-iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2015;21(23):5205-8.

APÊNDICE 4 – Risco de viés dos estudos incluídos

O estudo DECISION apresentou baixo risco de viés de acordo com a ferramenta RoB 2.0 para todos os desfechos, uma vez que não foram encontradas limitações metodológicas ou outras fontes de vieses que pudessem comprometer a confiabilidade dos resultados. Por sua vez, o estudo SELECT foi julgado com ‘algumas preocupações’ para todos os desfechos devido ao domínio relacionado à randomização; embora este processo tenha sido bem descrito no estudo, algumas características basais dos participantes não foram semelhantes, destacando-se a proporção de pacientes com metástases e que receberam tratamento prévio, bem como o tempo de diagnóstico até a randomização. Por fim, o estudo de Zheng 2021²⁵ apresentou um alto risco de viés global, também por conta do primeiro domínio; porém, neste caso, não ficou claro como o processo de randomização foi conduzido e algumas características basais foram divergentes entre os grupos (ex: proporção de metástases e status de refratariedade a radioiodoterapia). Detalhes dos resultados da avaliação do risco de viés podem ser consultados no quadro a seguir.

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

+, baixo risco; ?, Algumas preocupações (some concerns); -, alto risco

APÊNDICE 5 – Qualidade metodológica das revisões sistemáticas

A maioria das revisões sistemáticas apresentou qualidade geral ‘baixa’ ou ‘criticamente baixa’ (n= 7/9) pela ferramenta AMSTAR-2^{26-29,31,32}. De maneira geral, os estudos apresentaram falhas metodológicas importantes, destacando-se principalmente: (i) ausência de protocolo de pesquisa registrado *a priori*; (ii) ausência de reporte da lista dos estudos excluídos na etapa da elegibilidade; (iii) ausência de descrição clara dos critérios de elegibilidade; (iv) risco de viés dos estudos incluídos não considerados para a interpretação dos resultados (ou até mesmo ausência de tal análise); (v) ausência da avaliação do viés de publicação; (vi) combinação de estudos primários com desenhos metodológicos diferentes nas meta-análises. Apenas uma meta-análise foi considerada de qualidade ‘moderada’ por apresentar algumas limitações³³ e uma apresentou qualidade ‘alta’, mas não realizou síntese quantitativa por meta-análise³⁴. Detalhes sobre esta avaliação podem ser consultados no quadro a seguir.

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

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

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

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

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 6 – Resultados detalhados dos desfechos avaliados

Ensaios clínicos randomizados

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

1) SOBREVIDA GLOBAL

Conforme destacado na tabela a seguir, os estudos pivotais não identificaram diferenças neste desfecho entre os ativos e o placebo, devido ao tempo relativamente curto de acompanhamento dos estudos. Porém, considerando análise post-hoc de Tahara 2021 referente ao estudo SELECT, para o subgrupo de participantes que apresentou metástase de pulmão $\geq 1,0$ cm, a SG foi maior no grupo lenvatinibe em relação ao placebo (HR 0,63 (IC 95% 0,47-0,85), $p= 0,0025$) ¹⁹. Os autores desta publicação explicam ainda que a SG na população total não apresentou diferença significativa entre o tratamento com lenvatinibe e o placebo devido à potencial confusão atribuída à fase *open label*, uma vez que 88% ($n= 115$) dos pacientes do braço placebo haviam recebido o lenvatinibe até a data de corte desta análise (setembro de 2016).

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

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

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

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

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

NOTA: ^a Wirth, 2018 - subgrupos: 1) população que apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 190/261); 2) população que não apresentou hipertensão relacionada ao lenvatinibe (n= 71/261). ^b Tahara, 2021 - subgrupos: 1) população total; 2) população que apresentou qualquer metástase de pulmão (n= 226/261 no grupo lenvatinibe e n= 124/131 no grupo placebo); 3) população que apresentou metástase de pulmão ≥1,0 cm (n= 199/261 no grupo lenvatinibe e n= 150/131 no grupo placebo).

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

Destaca-se ainda o estudo de Tremblay 2016 que comparou indiretamente o sorafenibe e o lenvatinibe com base nos resultados dos ensaios clínicos DECISION e SELECT ⁷¹. Tal estudo não foi incluído neste PTC por não atender aos critérios de elegibilidade, uma vez que não se trata de um ECR ou revisão sistemática. Os autores não identificaram diferenças estatísticas entre os medicamentos em termos de SG (HR 0,73 (IC 95% 0,40-1,35)).

2) SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO

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

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

Paralelamente, o estudo de Tremblay 2016 identificou que o lenvatinibe foi superior ao sorafenibe em termos de SLP (HR 0,33 (IC 95% 0,20-0,53) ⁷¹. Contudo, conforme mencionado na seção anterior, tal estudo não atendeu aos critérios de elegibilidade da presente revisão sistemática.

Tabela A2. Resultados para o desfecho sobrevida livre de progressão

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

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

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

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

3) TAXA DE RESPOSTA OBJETIVA

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

Tabela A3. Resultados para o desfecho taxa de resposta objetiva

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

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

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

4) EVENTOS ADVERSOS

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

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

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

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

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

| Estudo | Publicação | Ativo | Avaliação, em meses - mediana (intervalo) | Eventos adversos gerais | | Eventos adversos graves | |
|----------|---------------------------|-------------|---|---|--|---------------------------------|-----------------------------------|
| | | | | n/N no grupo (%) grupo ATIVO | n/N no grupo (%) grupo PLACEBO | n/N no grupo (%) grupo ATIVO | n/N no grupo (%) grupo PLACEBO |
| DECISION | Brose, 2014 (P) | Sorafenibe | 16,2 meses (0,03–33,2) | 204/207 (98,6) | 183/209 (87,6) | 77/207 (37,2) | 55/209 (26,3) |
| | Schlumberger, 2015 (P) | | 17,1 (16-17,6) | 254/261 (97,3) | 78/131 (59,5) | 79/261 (30,3) | 8/131 (6,1) |
| | Brose, 2017 | | | ≤ 65 anos: 149/155 (96,1) | ≤ 65 anos: 47/81 (58,0) | ≤ 65 anos: 75/155 (48,4) | ≤ 65 anos: 18/81 (22,2) |
| | Haddad, 2017 | | 17,1 (16-17,6) | > 65 anos: 105/106 (99,1) | > 65 anos: 31/50 (62,0) | > 65 anos: 58/106 (54,7) | > 65 anos: 13/50 (26,0) |
| | | | NR | 261/261 (100) | 118/131 (90) | NR | NR |
| | Kiyota, 2017 ^a | | | 1) 168/174 (96,6) 2) 150/155 (96,8) 3) 49/50 (98) | 1) 59/101(58,4) 2) 42/80 (53,3) 3) 8/23 (34,8) | | 1) 44,3% 2) 54,2% 3) 58% |
| SELECT | Tahara, 2019 ^b | Lenvatinibe | 17,1 (16-17,6) | 1) 126/127 (99,2) 2) 13/134 (100,0) | NR | NR | NR |
| | | | | 1) 164/261 (62,8) | 1) 34/131 (26,2) | | |
| | Tahara, 2021 ^c | | NR | 2) NR 3) NR | 2) NR 3) NR | NR | NR |
| | Zheng, 2021 | Lenvatinibe | Em torno de 18 meses | 103/103 (100) | 47/48 (97,9) | 40/104 (38,8) | 16/48 (33,3) |

LEGENDA: NR – não reportado.

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

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

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados

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

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

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

| Sobrevida global | | Sobrevida livre de progressão | | Eventos adversos graves | |
|---|------------------|---|---|--|---|
| HR (IC 95%) | SUCRA | HR (IC 95%) | SUCRA | HR (IC 95%) | SUCRA |
| Lenvatinibe vs sorafenibe: 0,84 (0,48-1,47) | Lenvatinibe 0,65 | Lenvatinibe vs sorafenibe: 0,33 (0,23-0,48) | Lenvatinibe vs placebo: 0,19 (0,15-0,25) | Lenvatinibe vs sorafenibe: 7,09 (3,66-14,22) | Lenvatinibe vs placebo: 29,67 (17,81-51,91) |
| Lenvatinibe vs placebo: 0,67 (0,45-1) | Sorafenibe: 0,44 | Sorafenibe vs placebo: 0,59 (0,45-0,77) | Lenvatinibe baixa dose vs sorafenibe: 0,47 (0,23-1) | Lenvatinibe vs placebo: 4,19 (2,79-6,37) | Lenvatinibe vs placebo: 0,93 (0,86-0,93) |
| Sorafenibe vs placebo: 0,80 (0,54-1,19) | | Lenvatinibe baixa dose vs placebo: 0,28 (0,14-0,56) | Sorafenibe: 0,27 | Sorafenibe vs placebo: 5,96 (2,34-15,37) | Sorafenibe: 0,41 (0,38-0,41) |
| CONCLUSÃO: As análises não revelaram diferenças estatísticas entre os comparadores testados. O apatinibe e o lenvatinibe representaram os melhores tratamentos para este desfecho, ficando em primeiro e em segundo lugar no ranqueamento, respectivamente. Já o sorafenibe ficou em quarto lugar. | | CONCLUSÃO: O lenvatinibe mostrou os SLP mais favorável (mediana, 20,2 meses e IC 95% 16,7-NE), com diferenças significativas se comparado ao sorafenibe e placebo (inclusive em baixa dose quando comparado ao placebo). O sorafenibe foi superior ao placebo para este desfecho também. No ranqueamento global o lenvatinibe em dose padrão (24mg) foi a melhor opção e o sorafenibe ficou em sétimo lugar. | | CONCLUSÃO: O lenvatinibe esteve associado a maiores taxas de eventos adversos de grau 3 ou superior, estando em primeiro lugar no ranqueamento, representando a droga menos segura em relação às demais. O lenvatinibe em baixa dose (18mg) ficou em segundo lugar, enquanto o sorafenibe ficou em quinto lugar no ranqueamento deste desfecho. | |

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

APÊNDICE 7 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

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

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

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

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

APÊNDICE 8 – Parâmetros para extração das curvas de sobrevida

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

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

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

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

Fonte: elaboração própria.

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

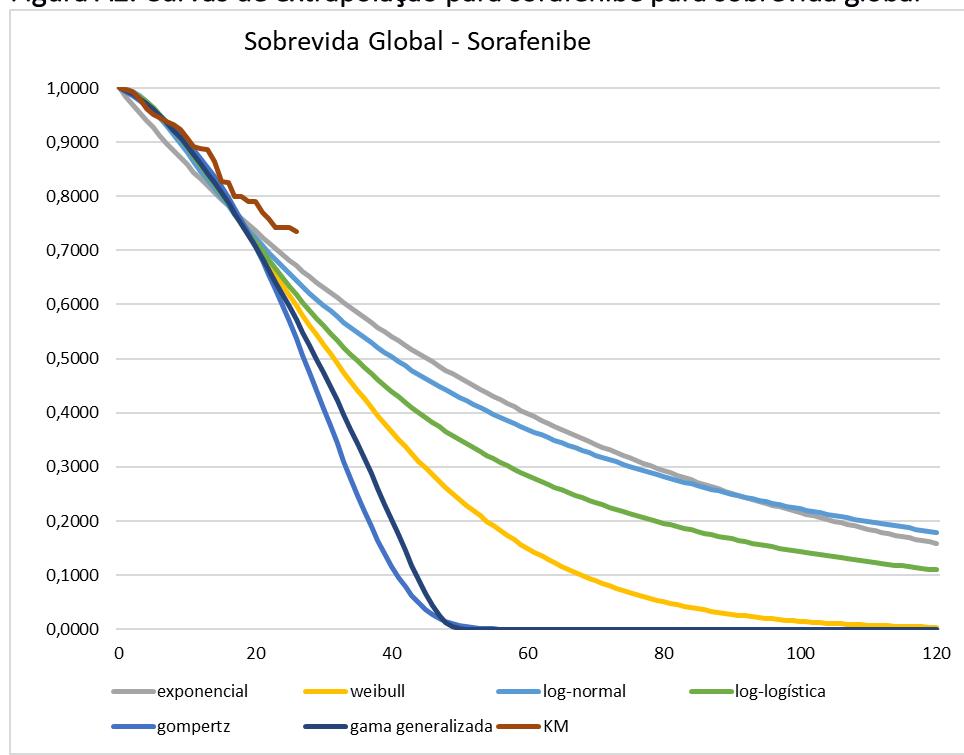
| | Exponencial | Weibull | Log-normal | Log-logística | Gompertz | Gama generalizada |
|--------------------------------------|-----------------|----------|------------|---------------|-----------------|-------------------|
| Sobrevida Global | | | | | | |
| Lenvatinibe | | | | | | |
| Lamba | 0,0160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

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

Fonte: elaboração própria.

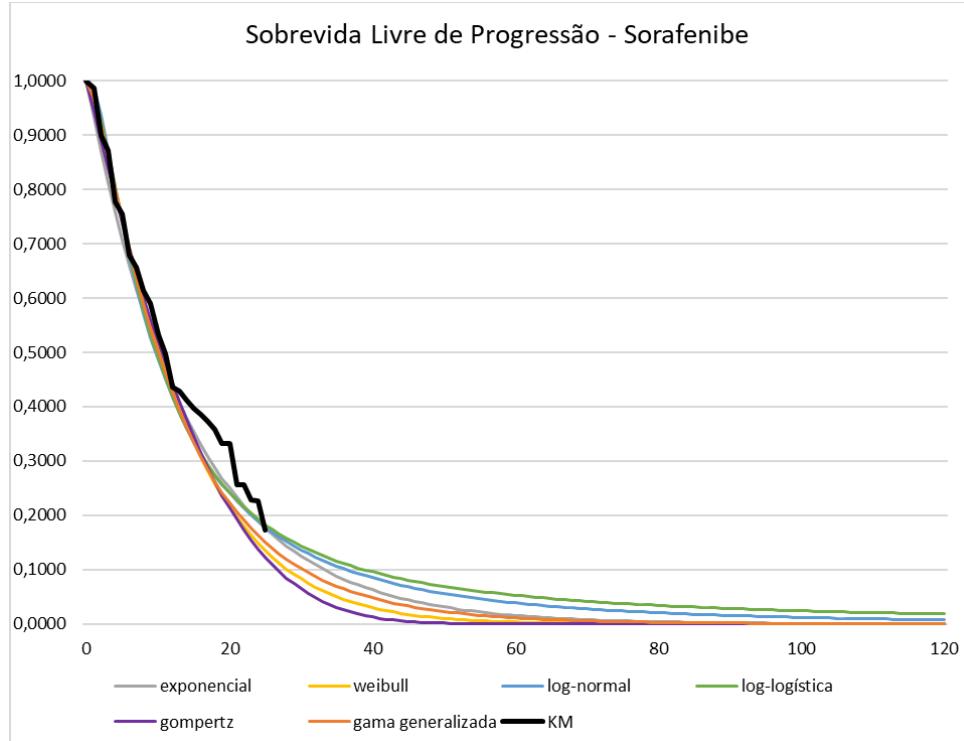
APÊNDICE 9 – Curvas de extração para avaliação econômica

Figura A2. Curvas de extração para sorafenibe para sobrevida global



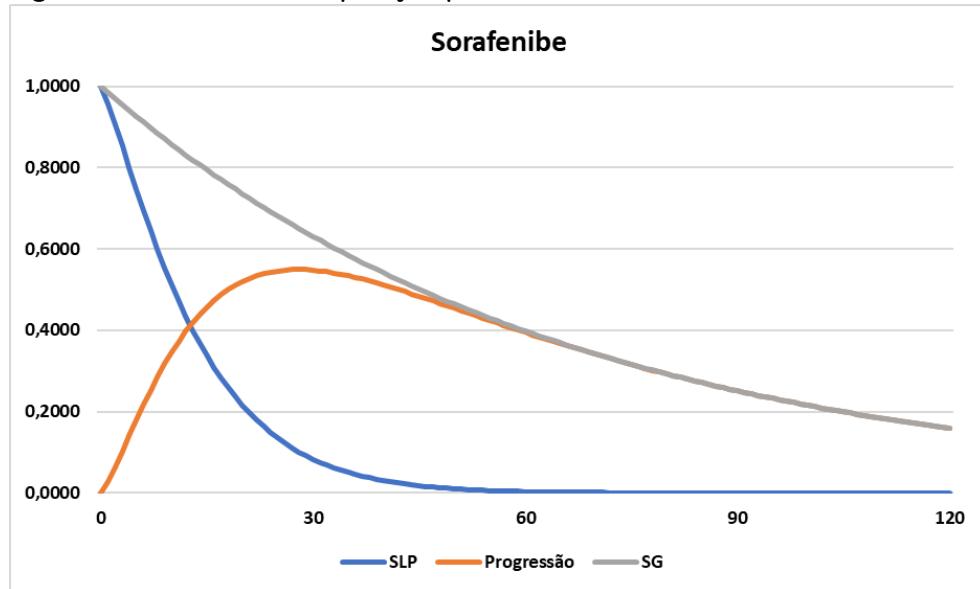
Fonte: elaboração própria.

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



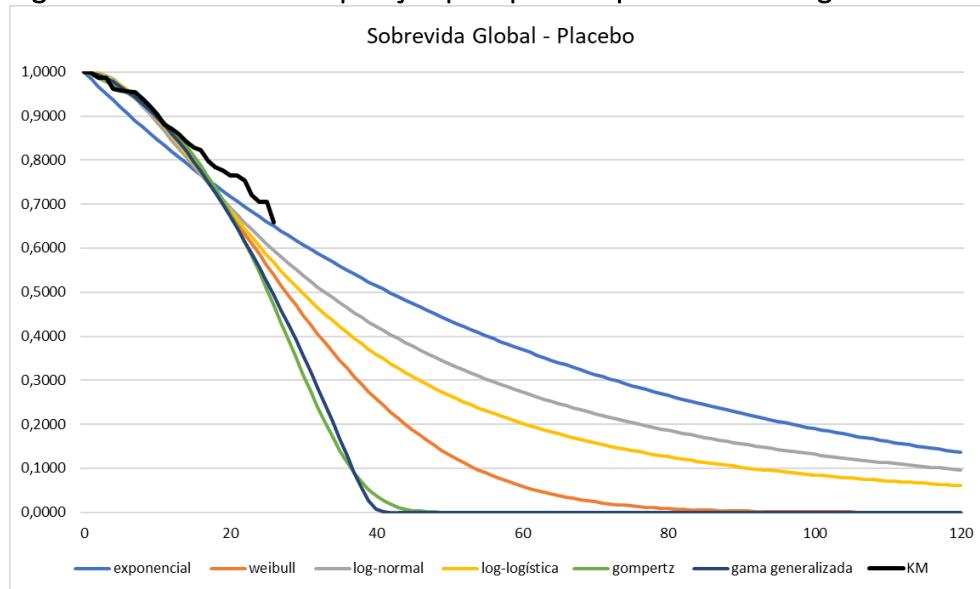
Fonte: elaboração própria.

Figura A4. Curvas de extração para sorafenibe



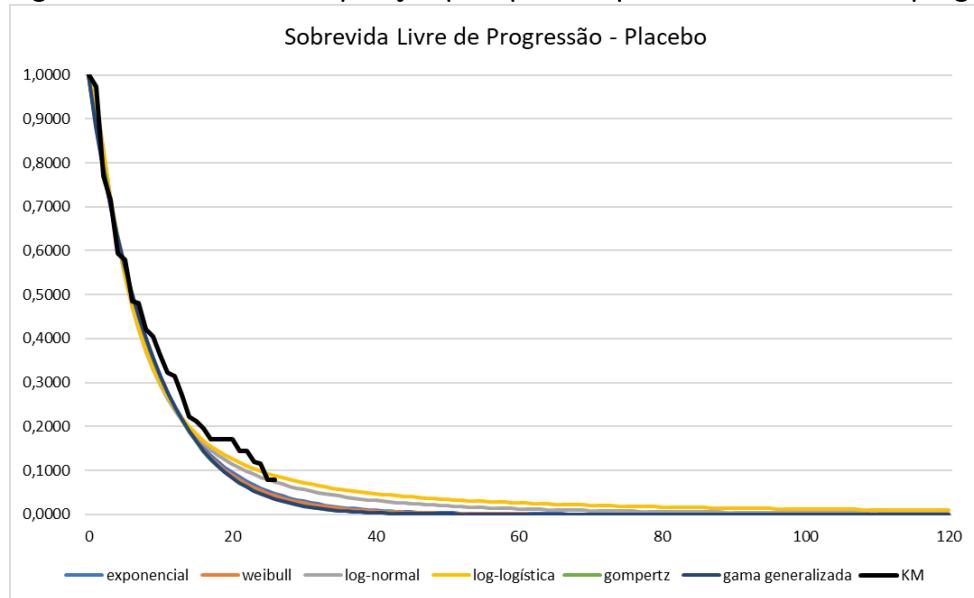
Fonte: elaboração própria.

Figura A5. Curvas de extração para placebo para sobrevida global



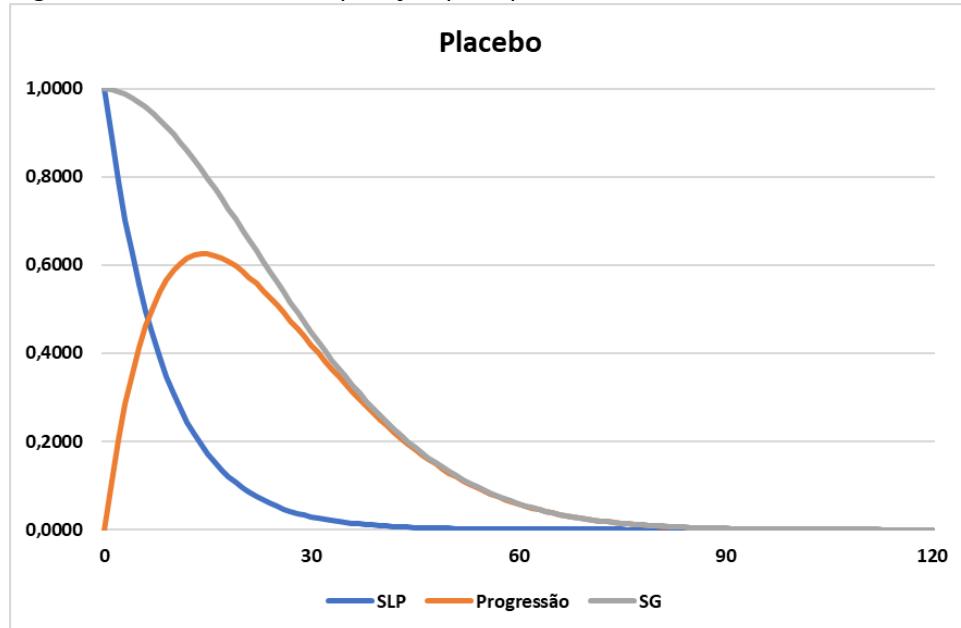
Fonte: elaboração própria.

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



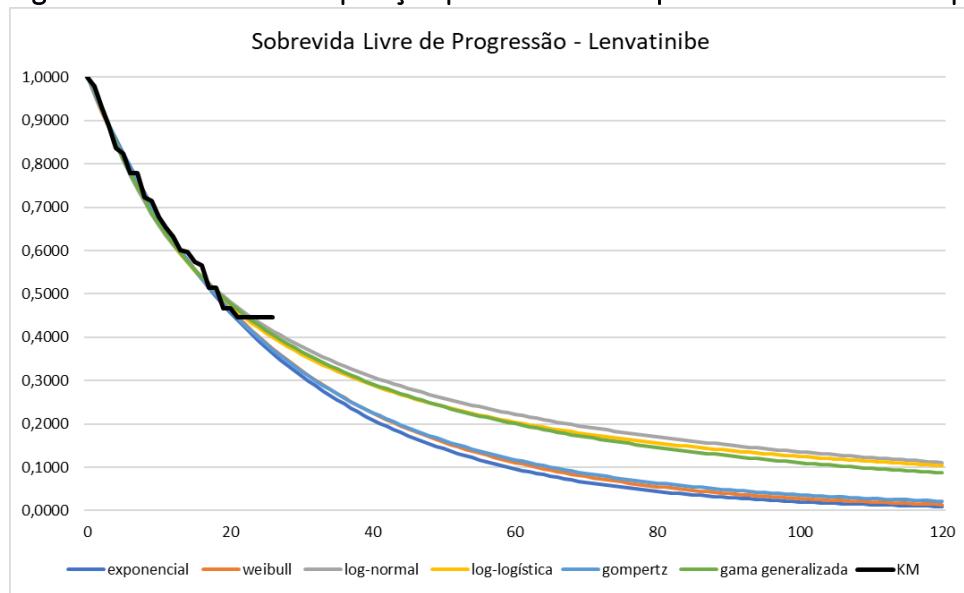
Fonte: elaboração própria.

Figura A7. Curvas de extração para placebo



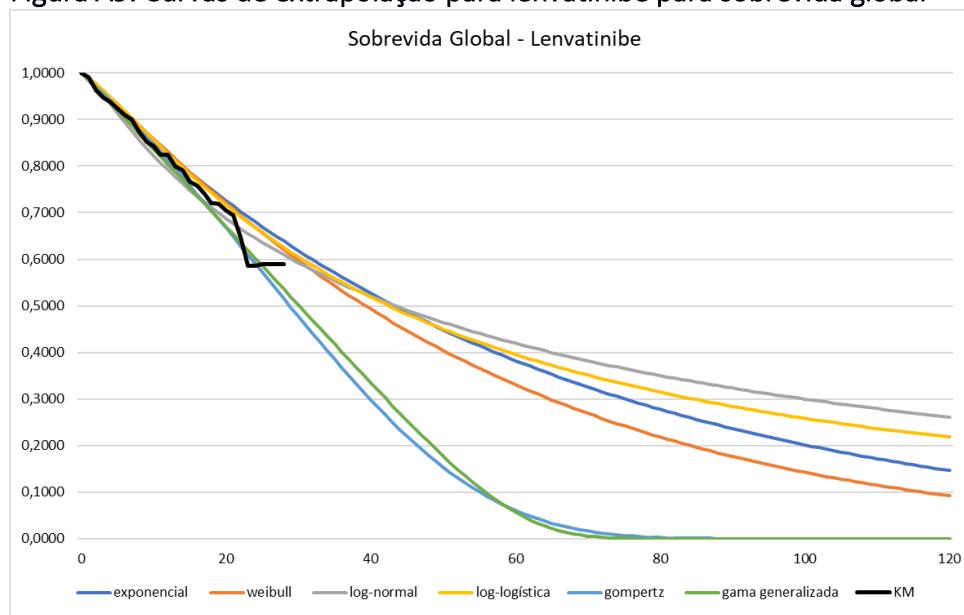
Fonte: elaboração própria.

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



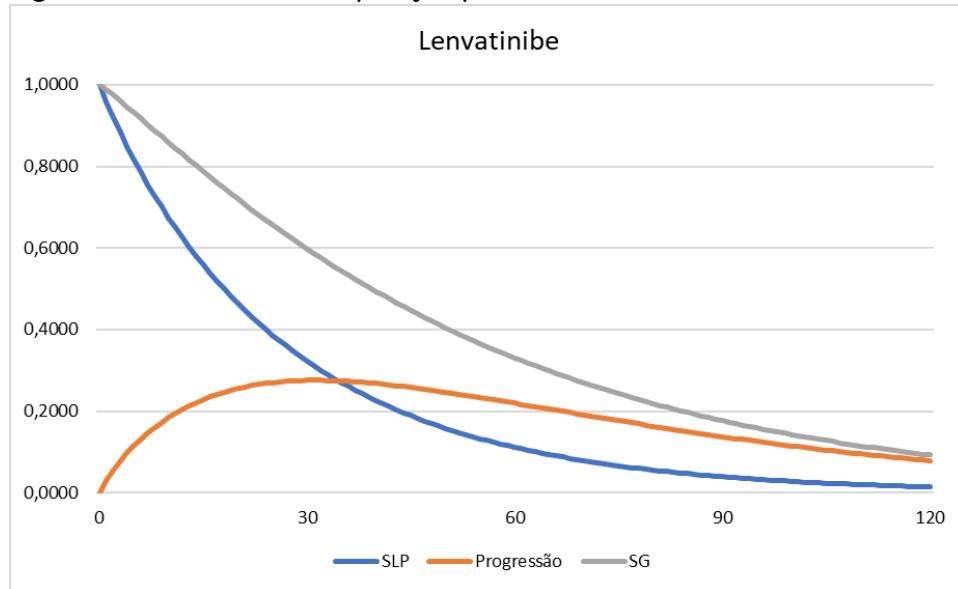
Fonte: elaboração própria.

Figura A9. Curvas de extração para lenvatinibe para sobrevida global



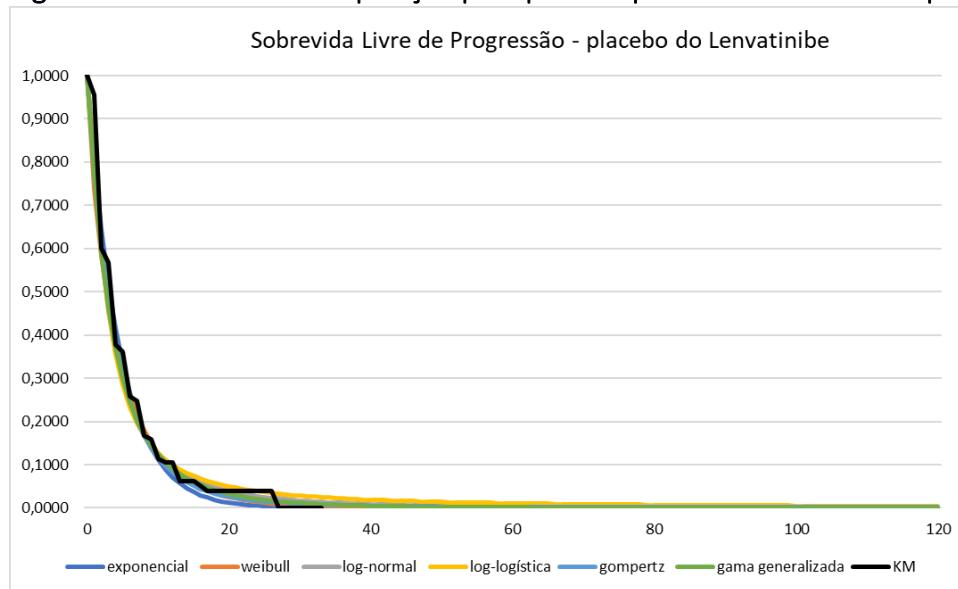
Fonte: elaboração própria.

Figura A10. Curvas de extração para lenvatinibe



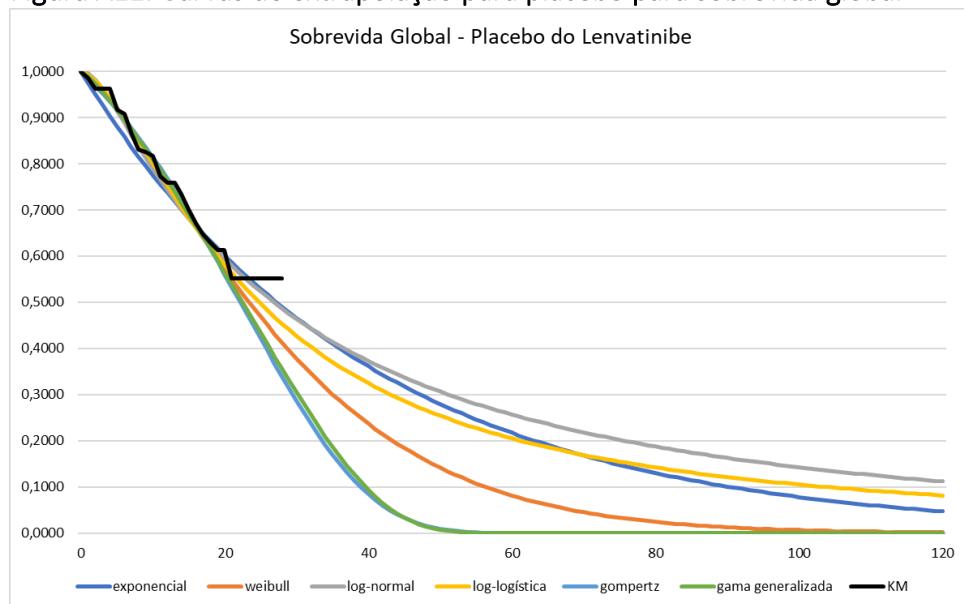
Fonte: elaboração própria.

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



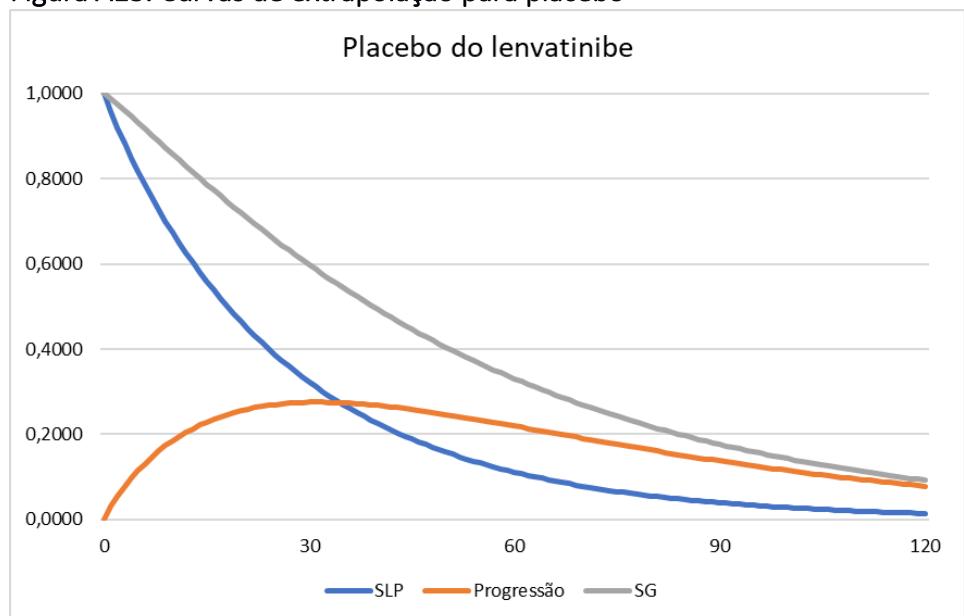
Fonte: elaboração própria.

Figura A12. Curvas de extração para placebo para sobrevida global



Fonte: elaboração própria.

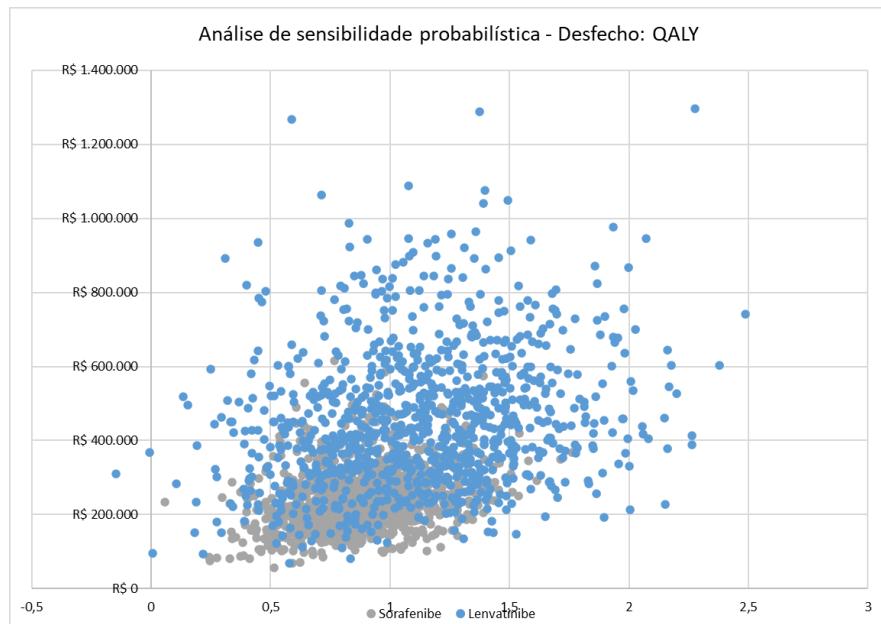
Figura A13. Curvas de extração para placebo



Fonte: elaboração própria.

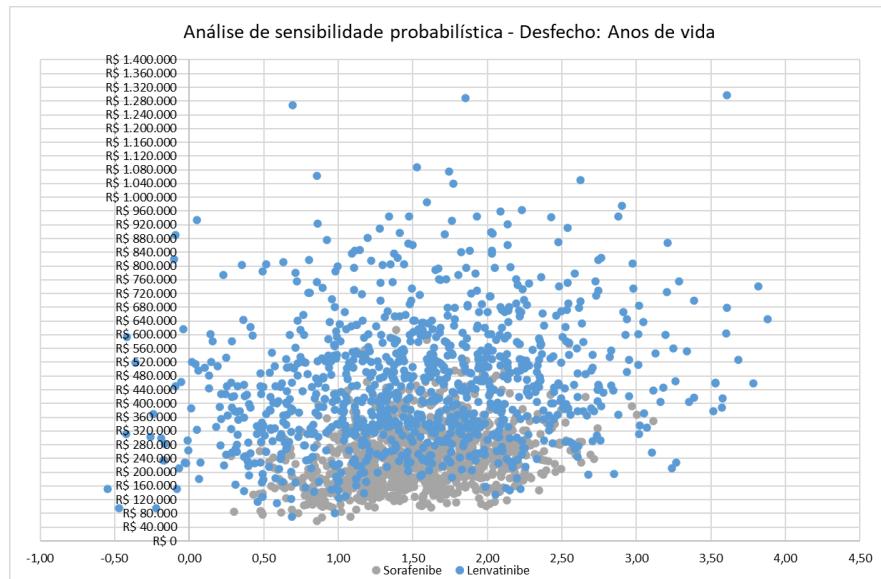
APÊNDICE 10 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

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



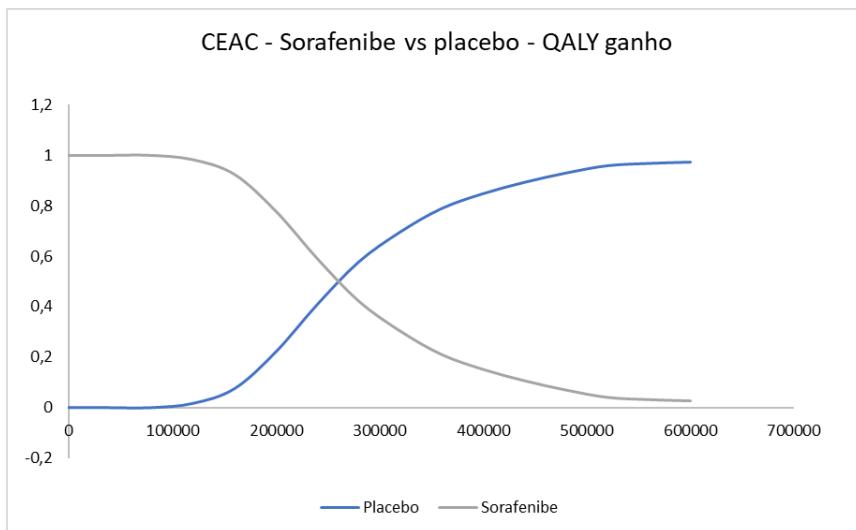
Fonte: elaboração própria.

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



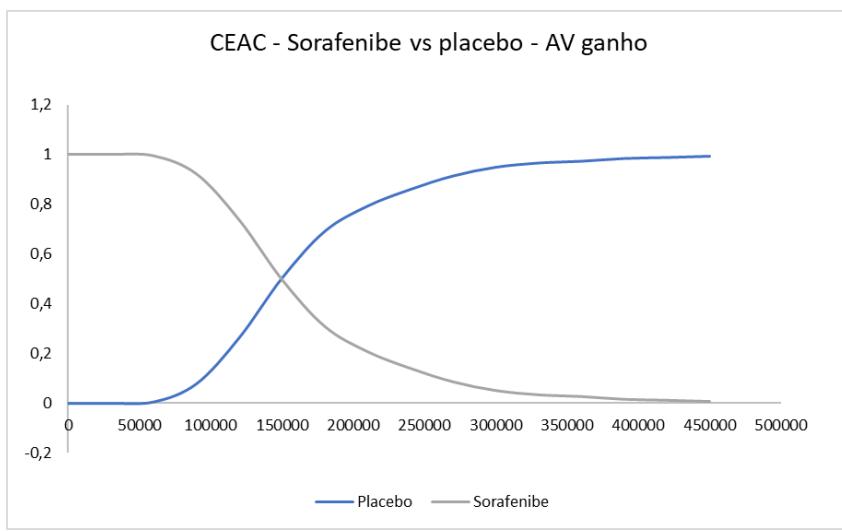
Fonte: elaboração própria.

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



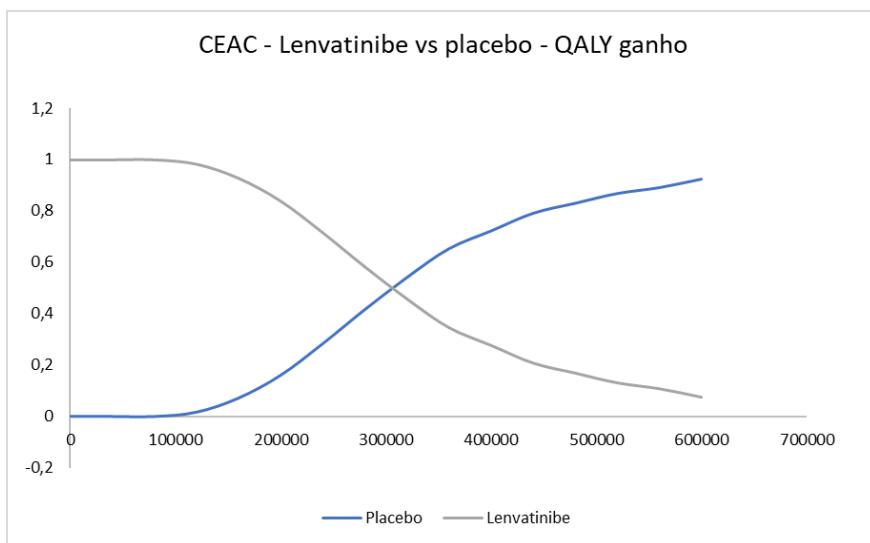
Fonte: elaboração própria.

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



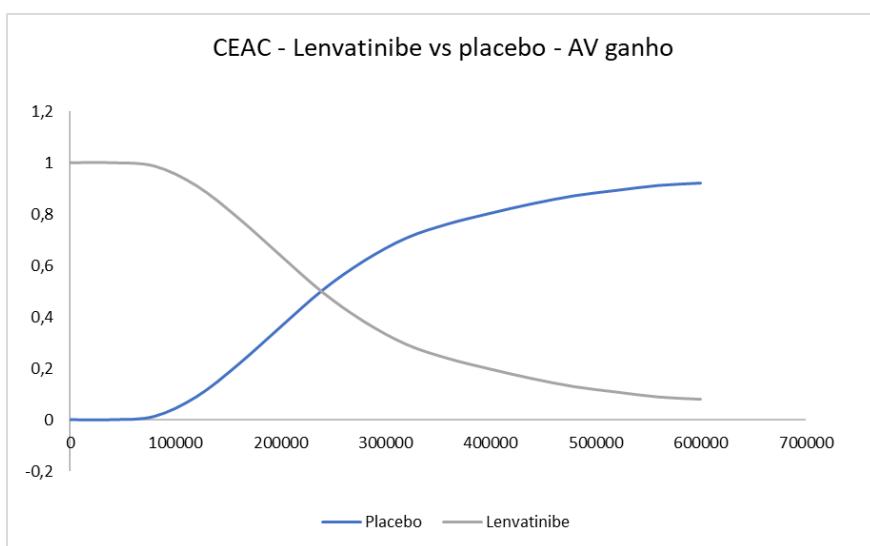
Fonte: elaboração própria.

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



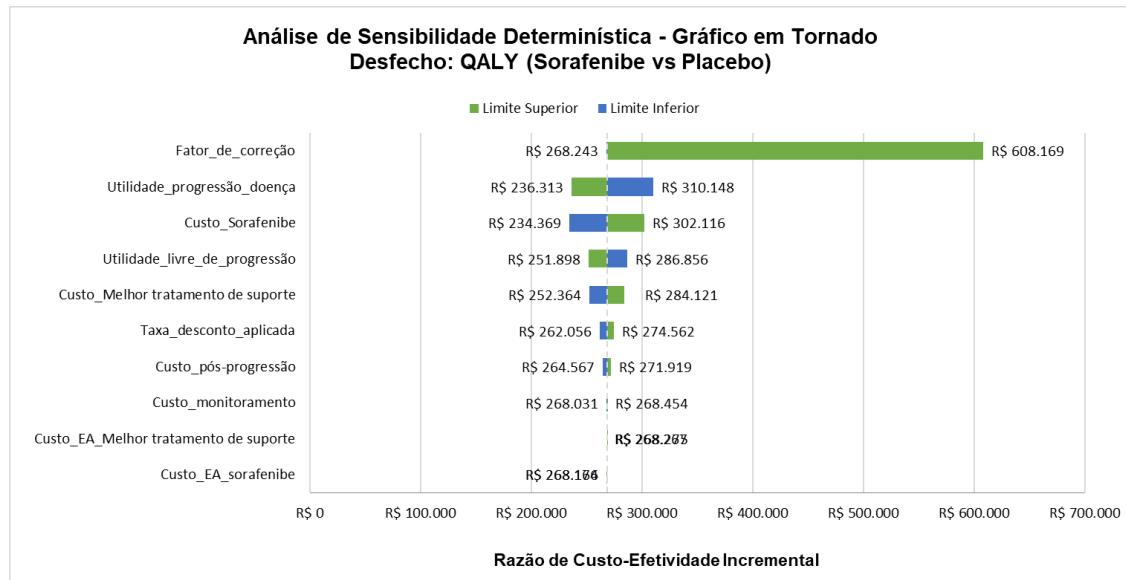
Fonte: elaboração própria.

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



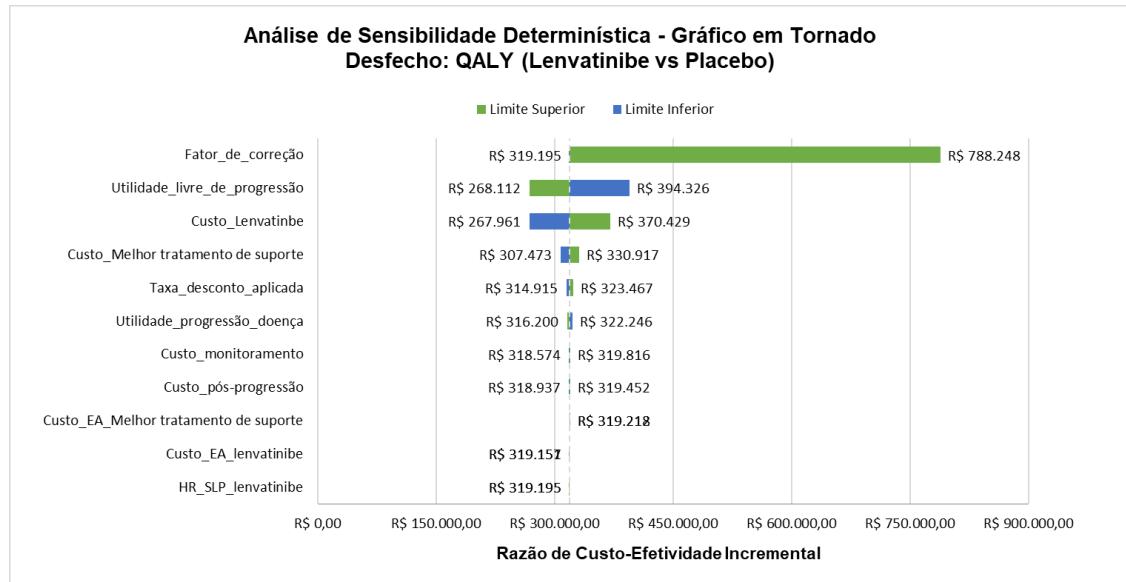
Fonte: elaboração própria.

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



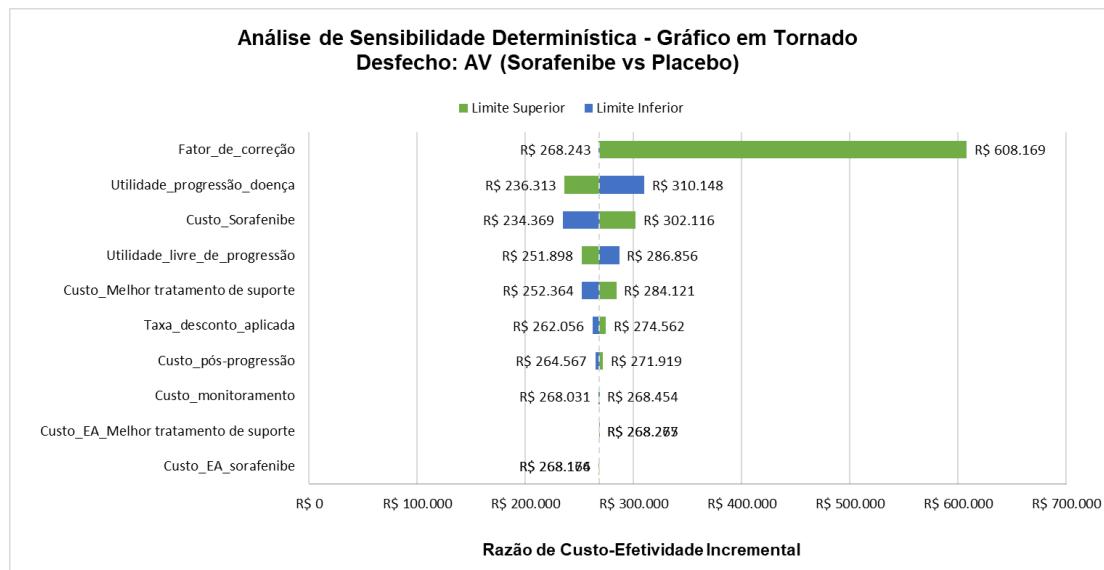
Fonte: elaboração própria.

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



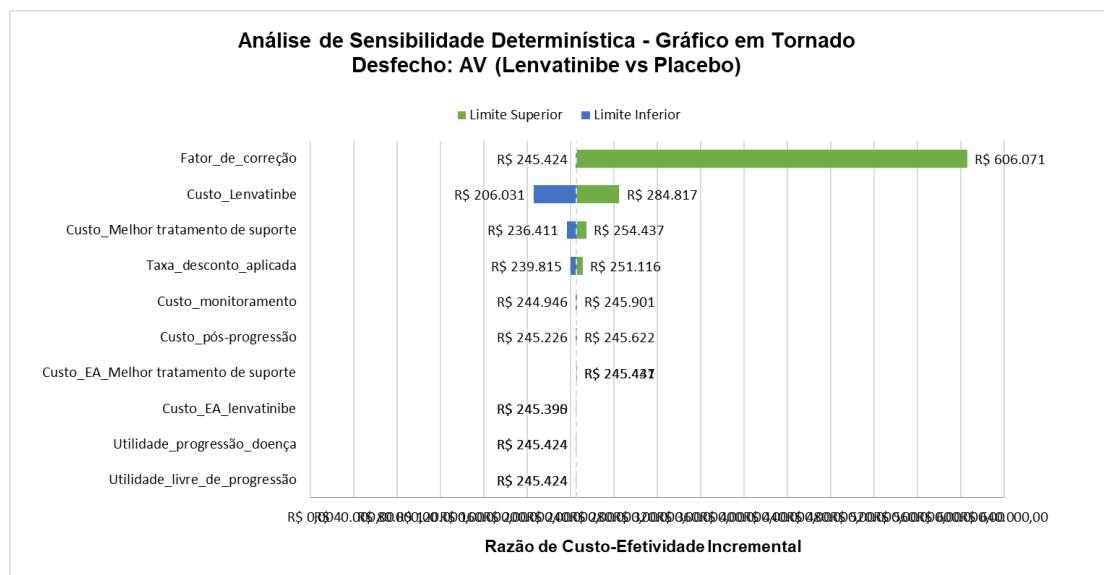
Fonte: elaboração própria.

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



Fonte: elaboração própria.

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



Fonte: elaboração própria.

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

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

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

APÊNDICE 11 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

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

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

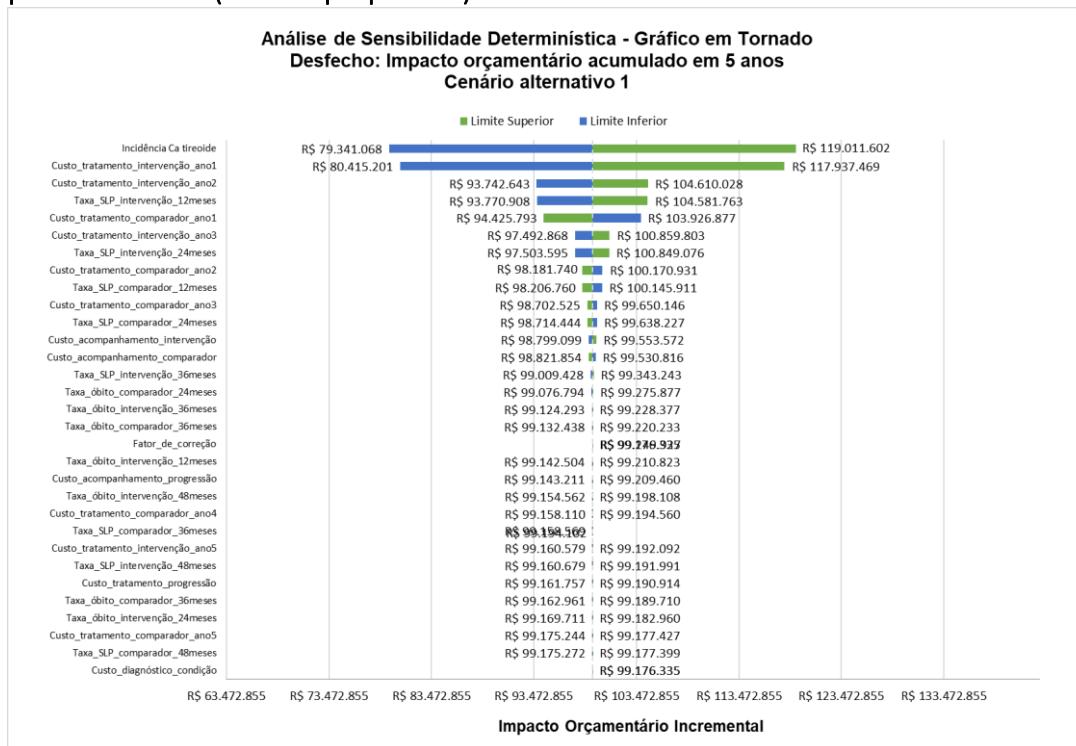
Fonte: elaboração própria.

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

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

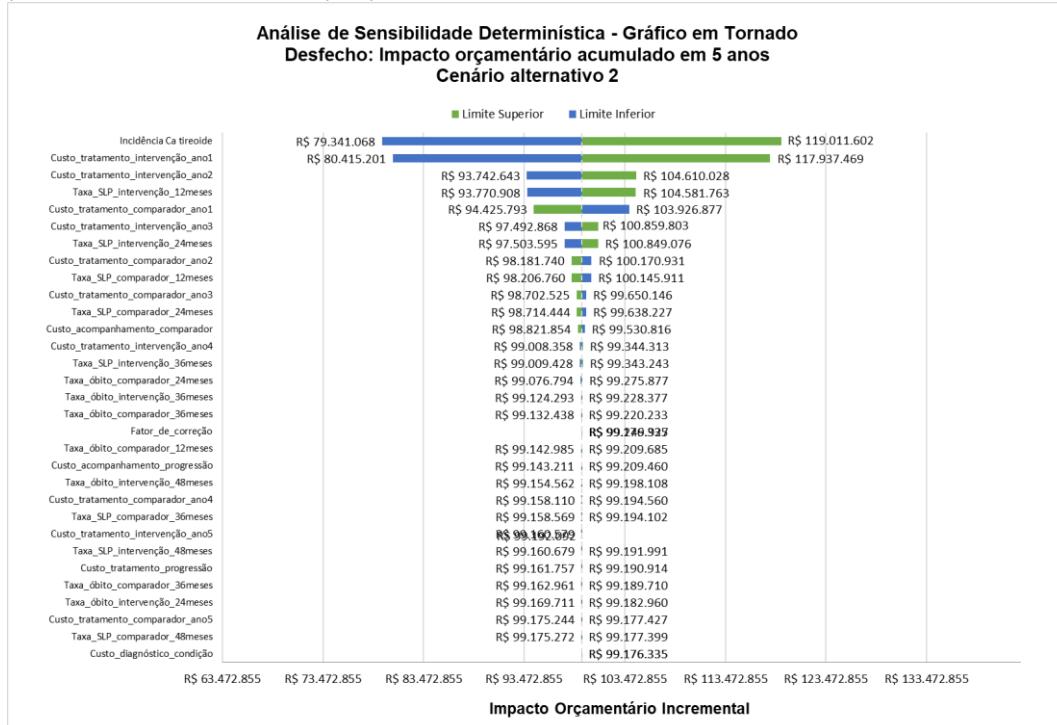
Fonte: elaboração própria.

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



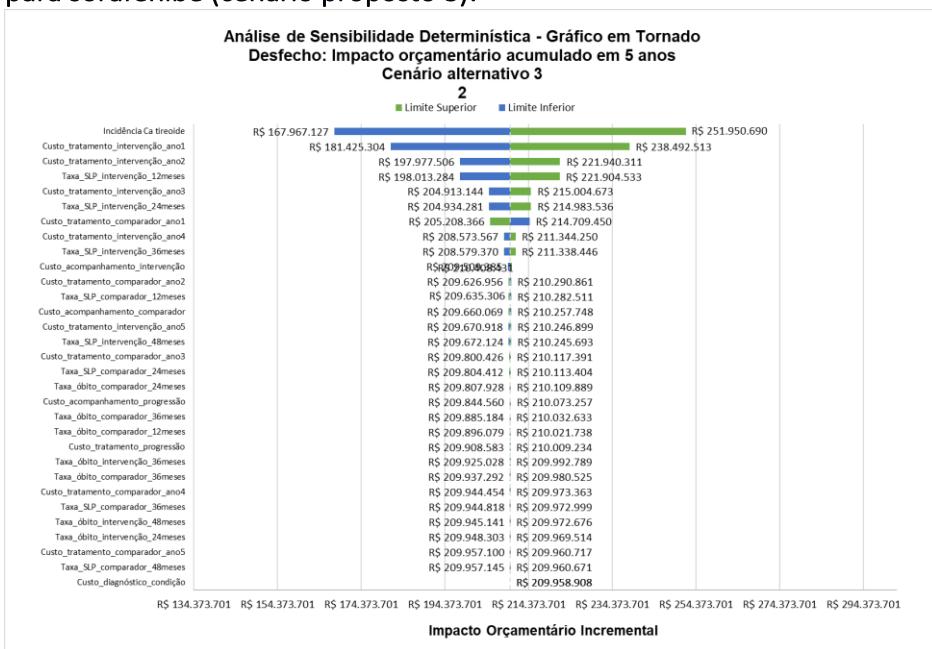
Fonte: elaboração própria.

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



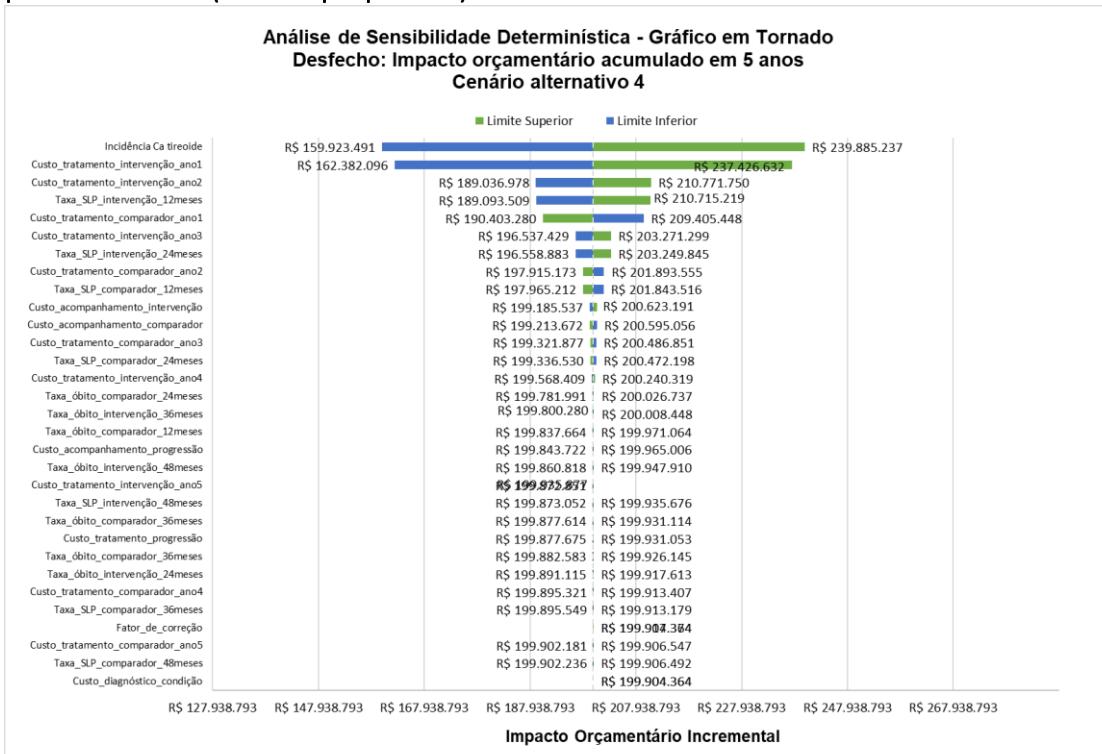
Fonte: elaboração própria.

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



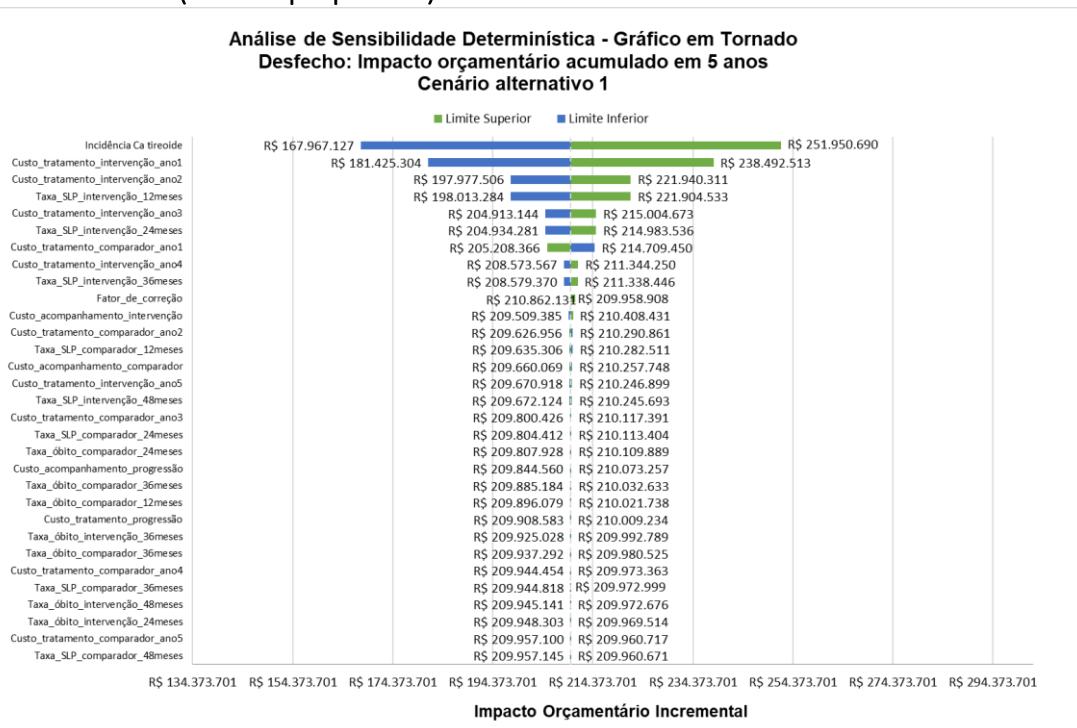
Fonte: elaboração própria.

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



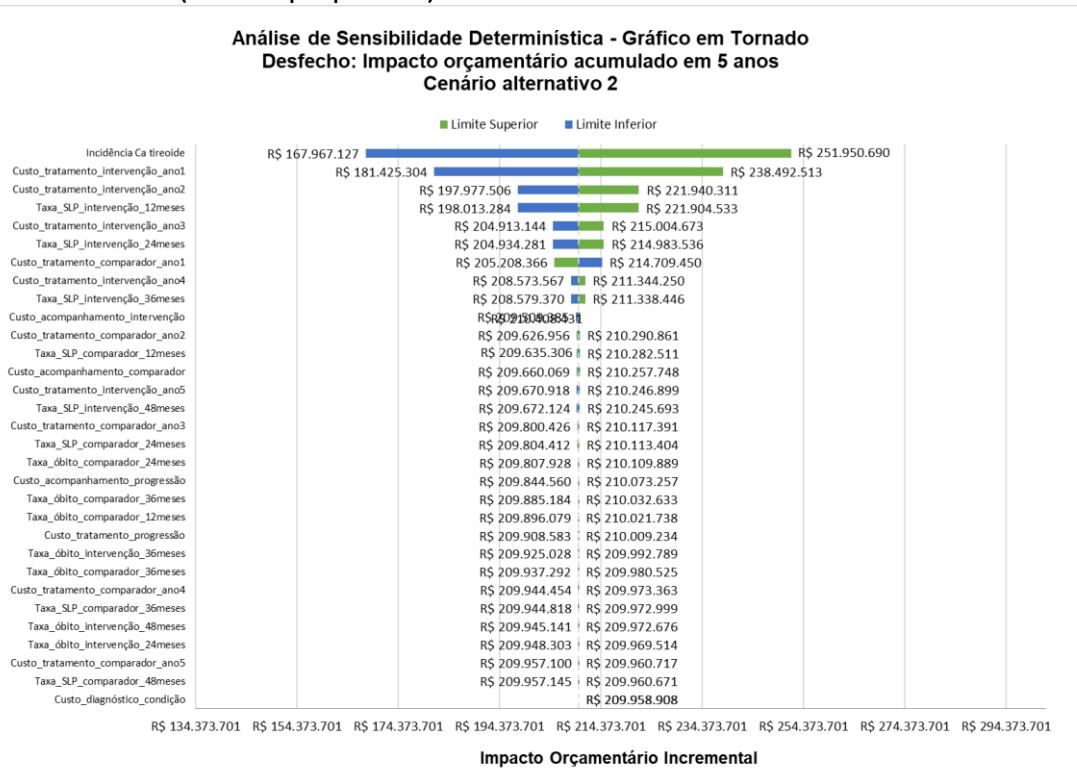
Fonte: elaboração própria.

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



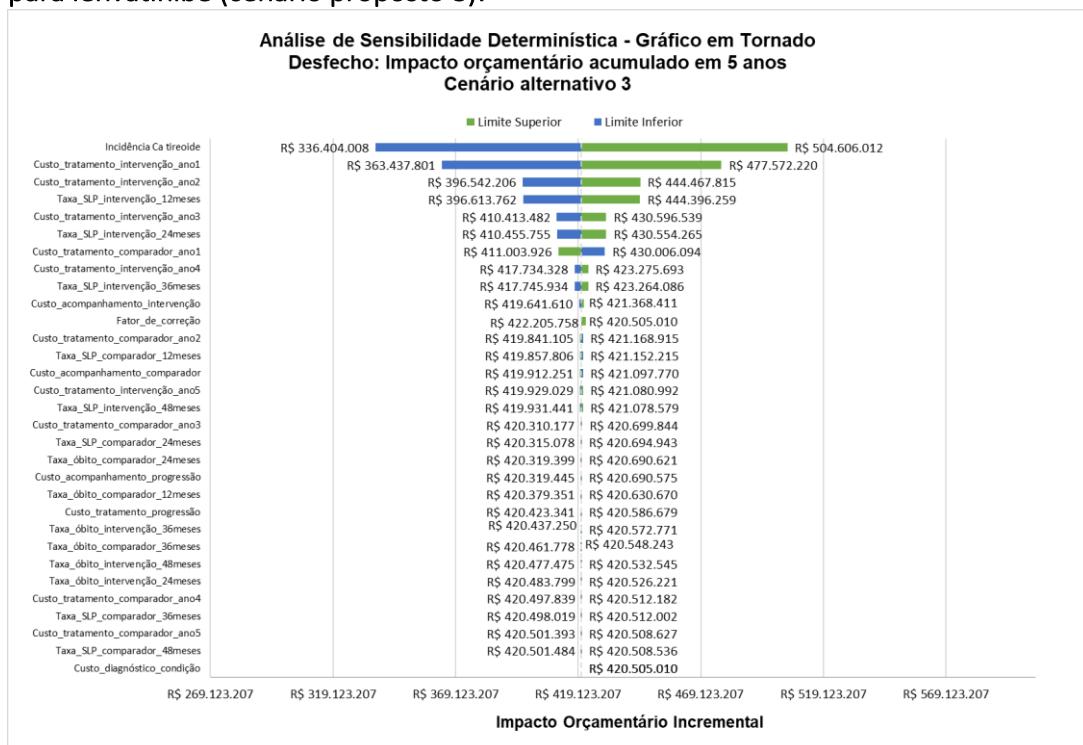
Fonte: elaboração própria.

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



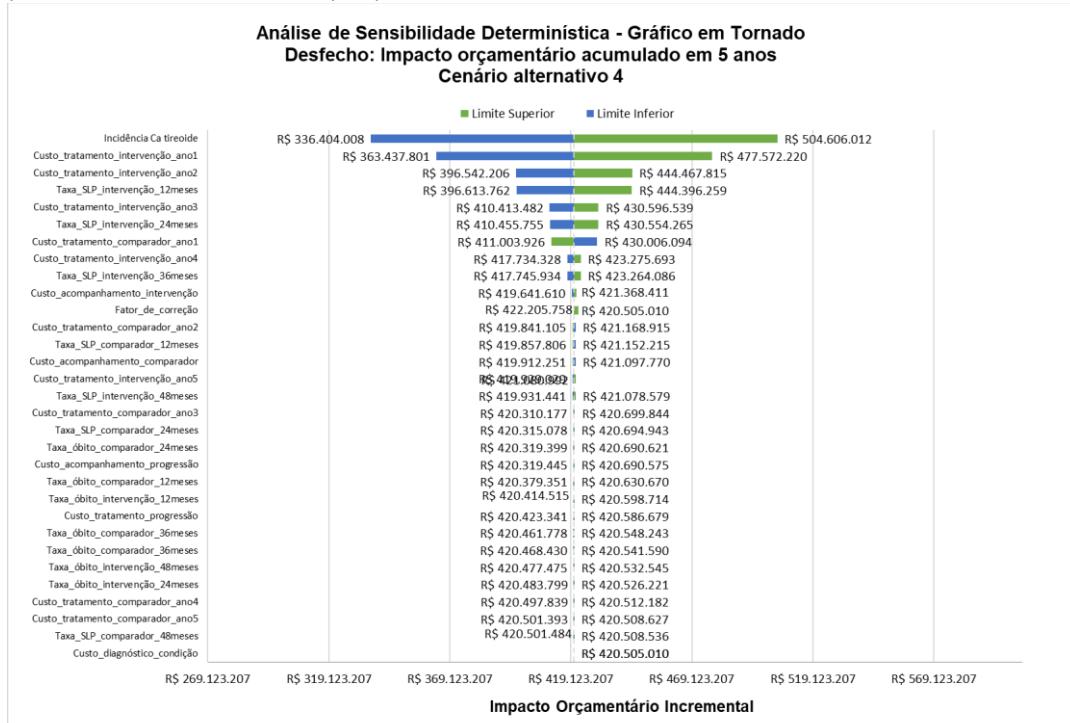
Fonte: elaboração própria.

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



Fonte: elaboração própria.

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



Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 12 – Informações sobre patentes

1. Estratégia de busca

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

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

2. Busca patentária

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

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

REFERÊNCIAS

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**