



Brasília, DF | setembro de 2024

Relatório de Recomendação

Nº 932

MEDICAMENTO

TSH recombinante para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno

1

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

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

Clementina Corah Lucas Prado - DGITS/SECTICS/MS

2

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 FIGURAS

FIGURA 1. META-ANÁLISE DA TAXA DE ABLAÇÃO BEM-SUCEDIDA	22
FIGURA 2. MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO ESTADOS DE SAÚDE.....	34
FIGURA 3. POPULAÇÃO CALCULADA COM BASE EM DADOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	38
FIGURA 4. MODELO CONCEITUAL DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA CONSIDERANDO ESTADOS DE SAÚDE.....	52
FIGURA 5. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA DE NOVA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	54
FIGURA 6. DIAGRAMA DE TORNADO DA NOVA ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	55

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1. FICHA COM A DESCRIÇÃO TÉCNICA DA ALFATIROTROPINA, SEGUNDO INFORMAÇÕES DA BULA.....	14
QUADRO 2. APRESENTAÇÃO DE PREÇO DISPONÍVEL PARA A TECNOLOGIA PARA O BRASIL.....	17
QUADRO 3. CUSTO MENSAL E ANUAL DO TRATAMENTO, POR PACIENTE.....	18
QUADRO 4. PREGUNTA PICOS (POPULAÇÃO, INTERVENÇÃO, COMPARADOR, OUTCOMES [DESFECHO] E STUDY TYPES [TIPOS DE ESTUDOS]).....	18
QUADRO 5 - CARACTERIZAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA DESCritos EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	20
QUADRO 6. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.....	31
QUADRO 7. DEFINIÇÃO E DURAÇÃO DE CADA ESTADO DE SAÚDE	34
QUADRO 8. POPULAÇÃO COM CDT QUE REALIZARAM O PROCEDIMENTO DE IODOTERAPIA DE 30 MCI A 100 MCI NO SUS NO PERÍODO DE 2016 A 2023.	37
QUADRO 9. POPULAÇÃO UTILIZADA NO MODELO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO (ESTIMATIVA POR DEMANDA AFERIDA).	38
QUADRO 10. CENÁRIO ATUAL DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.	39
QUADRO 11. CENÁRIO ALTERNATIVO 1, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.	39
QUADRO 12. CENÁRIO ALTERNATIVO 2, DO MARKET SHARE UTILIZADO NA AIO.	39
QUADRO 13. CARACTERÍSTICAS DO MODELO DE ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE COMPARANDO ABLAÇÃO COM RADIIOIODOTERAPIA VS SEM ABRAÇÃO.....	51
QUADRO 14. POPULAÇÃO CALCULADO PARA A NOVA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.	55

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. CERTEZA GERAL DA EVIDÊNCIA PELO SISTEMA GRADE.	25
TABELA 2. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-UTILIDADE.	36
TABELA 3. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO PARA O CENÁRIO ALTERNATIVO 1.....	41
TABELA 4. CARACTERÍSTICAS REFERENTES AS CONTRIBUIÇÕES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 35/2024.	47
TABELA 5. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 35/2024 QUE PREENCHERAM O FORMULÁRIO	48
TABELA 6. PARÂMETROS INCLUÍDOS NO MODELO	52
TABELA 7. CUSTOS INCLUÍDOS NO MODELO	53
TABELA 8. CUSTOS, DESFECHOS E RCEI POR PACIENTE PARA A ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.	54
TABELA 9. RESULTADO DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	56

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	8
2	CONFLITOS DE INTERESSE.....	8
3	RESUMO EXECUTIVO	9
4	INTRODUÇÃO.....	13
4.1	ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS.....	13
4.2	TRATAMENTO RECOMENDADO	14
5	FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA.....	14
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS	14
5.2	PREÇOS E CUSTO DA TECNOLOGIA	17
6	EVIDÊNCIAS CLÍNICAS	18
6.1	CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS E PARTICIPANTES INCLUÍDOS	19
6.1.1	<i>Ensaio clínico randomizado</i>	19
6.1.2	<i>Revisão sistemática</i>	21
6.2	EFEITOS DESEJÁVEIS	21
6.3	EFEITOS INDESEJÁVEIS	23
7	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA	24
8	BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS	30
9	AVALIAÇÃO ECONÔMICA	31
9.1	MÉTODOS	31
9.2	RESULTADOS	36
10	IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	37
10.1	MÉTODOS	37
10.2	RESULTADOS	41
11	ACEITABILIDADE	42
12	IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE	42
13	MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	42
14	RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS	44
15	. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	44
16	. PERSPECTIVA DO PACIENTE.....	45
17	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC	46
18	CONSULTA PÚBLICA.....	47
18.1	CONSIDERAÇÕES SOBRE A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	48
18.2	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EXPERIÊNCIA COM AS TECNOLOGIAS	48
18.3	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EXPERIÊNCIA COM OUTRAS TECNOLOGIAS	49
18.4	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS.....	49
18.5	CONTRIBUIÇÕES PARA O TÓPICO ESTUDOS ECONÔMICOS	50
18.6	ANALISES ADICIONAIS SOLICITADAS PELO COMITÉ	51
19	RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC	56
20	DECISÃO	57
21.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	58
APÊNDICE 1 – MÉTODOS DA SÍNTese DE EVIDÊNCIAS CLÍNICAS.....	30	
APÊNDICE 2 – PROCESSO DE SELEÇÃO DOS REGISTROS.....	30	
APÊNDICE 3 – JUSTIFICATIVA PARA EXCLUSÃO DOS ESTUDOS	31	
APÊNDICE 4 - CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS	33	
<i>Ensaio clínico randomizado</i>	33	
<i>Revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados</i>	34	
APÊNDICE 5 – RISCO DE VIÉS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.....	35	
APÊNDICE 6 – QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS	37	
APÊNDICE 7 - RESULTADOS DETALHADOS DOS DESFECHOS AVALIADOS.....	39	
TAXA DE ABLAÇÃO BEM-SUCEDIDA.....	39	

QUALIDADE DE VIDA	40
EVENTOS ADVERSOS	44
ABSENTEÍSMO	47
REVISÕES SISTEMÁTICAS DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	47
APÊNDICE 8 – CUSTOS DIRETOS DAS ANÁLISES ECONÔMICA E DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	48
APÊNDICE 9 – UTILIDADES INCLUÍDAS NA ANÁLISE ECONÔMICA	50
APÊNDICE 10 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DA AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	51
APÊNDICE 11 – RESULTADOS PARA A ESTIMATIVA DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA ALCANÇAR O LIMIAR DE RCEI.....	53
APÊNDICE 12 – RESULTADOS DAS ANÁLISES DE SENSIBILIDADE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	56
APÊNDICE 13 – INFORMAÇÕES SOBRE PATENTES	58

1 APRESENTAÇÃO

Este documento se refere à avaliação da incorporação do **hormônio estimulador da tireoide humano recombinante (rhTSH)** para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno, demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e 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. Os objetivos específicos deste relatório são: avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e o impacto orçamentário relacionados a uma possível incorporação de rhTSH para a referida população. A necessidade desta avaliação surgiu do processo de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do CDT.

2 CONFLITOS DE INTERESSE

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

3 RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: hormônio estimulador da tireoide (TSH) humano recombinante (rhTSH).

Indicação: Pacientes adultos com diagnóstico de CDT com indicação de uso de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (suspenção da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno.

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

Introdução: O tratamento basal para carcinoma diferenciado de tireoide (CDT) é a tireoidectomia total ou quase total seguida de ablação com radioiodo (^{131}I) no tecido tireoidiano remanescente. Para garantir a eficácia adequada da ablação é necessário que se atinjam níveis elevados de TSH, o que pode ser realizado pela suspensão do hormônio tireoidiano por 4 a 6 semanas após a tireoidectomia no pós-operatório. Contudo, o estado de hipotireoidismo necessário para a ablação efetiva pode ter consequências adversas para os pacientes, incluindo hipotireoidismo, provação de doenças sistêmicas subjacentes e prejuízo da qualidade de vida (QV) e absenteísmo. Assim, uma alternativa eficaz consiste no uso de TSH humano recombinante (rhTSH) antes da ablação. O rhTSH é uma forma exógena de TSH que ativa o receptor de TSH, estimulando a captação de radioiodo no tecido remanescente da tireoide enquanto o paciente continua utilizando levotiroxina.

Pergunta de pesquisa: O rhTSH é eficaz, seguro, eficiente e viável orçamentariamente para o tratamento de pacientes com diagnóstico de CDT com indicação de uso de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (suspenção da levotiroxina), ou incapacidade de produção de TSH endógeno, quando comparado à indução de hipotireoidismo endógeno (suspenção da levotiroxina)?

Síntese das evidências científicas: Foram identificados nove ensaios clínicos randomizados nos quais foram comparados o uso do rhTSH e a indução do hipotireoidismo por meio da suspensão da levotiroxina. Em todos os estudos incluídos foi avaliada a taxa de ablação bem-sucedida, sem diferença entre estas tecnologias (RR 0,99 [IC 95% 0,96-1,02]). Apesar do pobre relato dos resultados relacionados à qualidade de vida, em geral foi identificada uma tendência de melhor qualidade de vida precoce (i.e., em até um mês pós-ablação) no grupo que recebeu rhTSH, não sendo evidenciada diferenças entre as intervenções em longo prazo (SF-36: componente físico variando de 38,5 a 73,4 vs 41 a 69,7 e componente mental: 40 a 52 vs 41 a 52 para intervenção e controle, respectivamente, para o tempo de seguimento de 4 a 6 meses). Já para os desfechos indesejáveis, foram encontrados poucos relatos na literatura, havendo uma tendência de menor incidência de eventos adversos gerais com o grupo rhTSH e ausência de relatos de eventos adversos relacionados às intervenções avaliadas.

Avaliação econômica: Para o horizonte temporal de 17 semanas observou-se que o tratamento com rhTSH foi associado a um maior benefício clínico e custo total de tratamento comparado à indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina), apresentando razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 211.710

para QALY. As análises de sensibilidade determinísticas mostraram pouco impacto dos parâmetros incluídos, sendo o custo do rhTSH a variável de maior influência na RCEI.

Análise de impacto orçamentário: Ao considerar a perspectiva do SUS, horizonte temporal de cinco anos, demanda aferida e *market share* entre 10% e 50% para rhTSH, a análise demonstrou que a incorporação do rhTSH no SUS pode gerar um incremento de custo, variando de 273 mil no primeiro ano a R\$ 1,2 milhões no quinto ano de análise. Em um cenário alternativo, quando a difusão do rhTSH atinge 100% em cinco anos após a incorporação, o incremento acumulado em cinco anos seria de 7,8 milhões.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Não foram identificadas tecnologias no horizonte para compor o tratamento de pessoas com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno.

Recomendações de agências internacionais de ATS: rhTSH como uma opção para CDT pós-tireoidectomia em adultos é recomendado pelo NICE e SMC.

Considerações finais: Como resultado da síntese de evidência clínica observou-se que não há diferenças em relação à eficácia relativa (taxa de ablação bem-sucedida) entre rhTSH e suspensão da levotiroxina, apesar da alta incerteza quanto à segurança (EA gerais e graves) e melhoria da qualidade de vida no curto prazo para rhTSH. Na perspectiva do SUS, a análise de custo-efetividade/utilidade demonstrou que o rhTSH não é custo-efetivo para QALY 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 rhTSH no SUS deve gerar um incremento de custo, com um total acumulado de R\$ 3,8 milhões a R\$ 7,8 milhões, a depender da taxa de difusão do rtTSH.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 32/2024 esteve aberta de 16/05/2024 a 20/05/2024 e duas pessoas se inscreveram. No relato, a participante mencionou que foi diagnosticada com carcinoma de tireoide, em 2010, com 38 anos de idade. Em novembro do mesmo ano, foi realizada a tireoidectomia total. Após a realização da cirurgia, como preparação de exame de cintilografia, foi necessário estar em hipotireoidismo e, para isso, parou de fazer uso da levotiroxina. A participante relatou que foi um período bem difícil, no qual sua qualidade de vida caiu muito, pois se sentia sempre cansada para realizar suas atividades diárias. Com o resultado da cintilografia, foi indicada a radioiodoterapia e ela teria que ficar em hipotireoidismo novamente. Sua médica indicou o TSH recombinante e seu plano de saúde cobria o seu uso. Assim, antes de realizar a radioiodoterapia, fez uso do TSH recombinante, não tendo nenhum evento adverso e não teve os sintomas de quando parou o uso da levotiroxina.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 130ª reunião ordinária da Conitec realizada no dia seis de junho de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de hormônio estimulador da tireoide humano recombinante (rhTSH) para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno. Os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que havia limitações no estudo de custo-efetividade e que a razão de custo-efetividade incremental apresentada foi superior ao limiar de custo-efetividade estabelecido para o SUS.

Consulta pública: A Consulta Pública nº 35 foi realizada entre os dias 18 de junho a 08 de julho de 2024, na qual foram recebidas 5 contribuições de profissionais de saúde, pessoas

interessadas no tema e por organização da Sociedade Civil. As contribuições foram realizadas, principalmente, por mulheres cisgênero (n=3, 60%), entre 25 e 39 anos (n=3, 60%), concentradas na região Sudeste do país (n=5; 100%). Todas as contribuições foram discordantes da recomendação preliminar da Conitec, sendo favorável a incorporação da tecnologia no SUS. As contribuições de experiência ou opinião destacaram os benefícios da tecnologia principalmente na qualidade de vida, e abordando que poderia ser direcionada a subgrupos específicos. Já as contribuições recebidas quanto às evidências científicas reforçaram sobre os benefícios clínicos da tecnologia, especialmente em termos de qualidade de vida dos pacientes comparado ao manejo atualmente realizado (suspensão da levotiroxina para indução de hipotireoidismo) e a importância de uma nova proposta financeira. Ainda, não foram identificadas contribuições que justificassem novas análises de síntese clínica, avaliação econômica ou impacto orçamentário.

Análise adicional: foi realizada nova análise econômica, considerando apenas a população que, após tireoidectomia, é incompatível a indução do hipotireoidismo endógeno, sendo impossibilitada de realizar radioiodoterapia. Nesta nova análise, adotou-se um horizonte temporal *lifetime*, em que a combinação de TSH recombinante com a ablação com radioiodoterapia demonstrou ser dominante a não realização da ablação, isto é, desencadeia menor custo e melhor benefício clínico. Ainda na análise de impacto orçamentário, ao incluir somente os custos atrelados a tecnologia, e com uma taxa de difusão de 10% a 50% o impacto acumulado seria de R\$ 1.340.439, enquanto com uma taxa de difusão de 20% a 100% o impacto seria de R\$ 2.680.878.

Recomendação final da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 133ª Reunião Ordinária, no dia 04 de setembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do TSH recombinante para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 929/2024. A recomendação favorável se deu em função da melhor efetividade e maior vantagem econômica associada à estratégia de combinação de TSH recombinante com a ablação com radioiodoterapia em relação a não realização da ablação.

Decisão: incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o hormônio estimulador da tireoide humano recombinante (rhTSH) para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União, número 194, seção 1, página 83, publicada em 07 de outubro de 2024.

COMPÊNDIO ECONÔMICO	
Preço CMED	Preços PMVG 18% para as seguintes apresentações em 04/2024 (Quadro 2): 1,1 MG PÓ LIÓF SOL INJ CT 2 FA VD TRANS: R\$ 4.771,70
Preço final para incorporação	<u>Quadro 2</u> 1,1 MG PÓ LIÓF SOL INJ CT 2 FA VD TRANS: R\$ 3.643,90
Diferença em relação ao preço CMED 18%	R\$ 1.127,8 (24%)
Custo da utilização por paciente	R\$ 3.643,90 (Quadro 3)

Resultados dos estudos de custo-efetividade	<p>A razão de custo-efetividade incremental está expressa em anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ) e anos de vida ganhos (AV) entre a combinação de TSH recombinante com a ablação com radioiodoterapia e a não realização da ablação (Tabela 8, página 52)</p> <p>Em ambos os casos a combinação de TSH recombinante com a ablação com radioiodoterapia foi dominante</p>
População estimada	2025: 116; 2026: 130; 2027: 144; 2028: 157; 2029: 169
Impacto orçamentário incremental	<p>Taxa de difusão de 10% a 50% (Tabela 9):</p> <p>2025: R\$ 68.221,12; 2026: R\$ 153.167,05; 2027: R\$ 253.693,29; 2028: R\$ 368.615,47; 2029: R\$ 496.741,95. Acumulado em cinco anos: R\$ 1.340.438,88.</p> <p>Taxa de difusão de 20% a 100% (Tabela 9):</p> <p>2025: R\$ 136.442,25; 2026: R\$ 306.334,10; 2027: R\$ 507.386,58; 2028: R\$ 737.230,93; 2029: R\$ 993.483,90. Acumulado em cinco anos: R\$ 2.680.877,76.</p>

4 INTRODUÇÃO

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

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 sobrevida para pacientes com carcinoma diferenciado de tireoide 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%) estão 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}.

O tratamento do CDT geralmente envolve a cirurgia para remover o tumor e, em alguns casos, a tireoide inteira (tireoidectomia total). Além disso, a terapia com radioiodo é frequentemente utilizada para destruir possíveis células cancerígenas remanescentes após a cirurgia⁷. Para otimizar a captação de radioiodo, recomenda-se a retirada do hormônio tireoidiano para aumentar os níveis séricos do hormônio estimulante da tireoide (TSH). No entanto, este procedimento está associado a sinais e sintomas de hipotireoidismo que afetam negativamente a qualidade de vida do paciente. Assim, destaca-se a tireotropina humana recombinante (rhTSH) por ser uma alternativa eficaz à retirada do hormônio tireoidiano⁷⁻⁹.

Recentes estudos têm demonstrado que a administração de TSH recombinante humano (rhTSH) pode ser benéfica em pacientes com CDT. O rhTSH estimula seletivamente as células da tireoide remanescente e sensibiliza as células cancerígenas ao tratamento com radioiodo. Além disso, o uso desta tecnologia evita que os pacientes apresentem hipotireoidismo clínico e impacto na qualidade de vida e produtividade (absenteísmo). Da mesma forma, reduz o tempo necessário entre a cirurgia e a administração de radioiodo¹⁰. Este material foi elaborado para avaliar a eficácia, efetividade, eficiência e impacto orçamentário do rhTSH para o tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de CDT com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno, no SUS.

4.2 Tratamento recomendado

Segundo o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) de Carcinoma Diferenciado da Tireoide⁶, para pacientes elegíveis à radioablação recomenda-se que haja o aumento dos níveis de TSH. Para isso, é realizado a interrupção do uso de levotiroxina, induzindo hipotireoidismo endógeno (causando elevação fisiológica do TSH).

5 FICHA TÉCNICA DA TECNOLOGIA

5.1 Características gerais

O rhTSH ou alfatirotropina é indicado para tratamento coadjuvante para ablação por iodo radioativo de tecidos remanescentes de tireoide em pacientes que se submeteram a tireoidectomia total ou subtotal por câncer de tireoide bem diferenciado. Mais informações são apresentadas no quadro abaixo.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da alfatirotropina, segundo informações da bula.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Alfatirotropina
Apresentação	Dois frascos-ampola com pó liofilizado para solução injetável. Cada frasco-ampola contém 1,1 mg de alfatirotropina, com uma dose extraível de 0,9 mg/mL, após reconstituição
Detentor do registro	Registro 183260330 - SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA® LTDA
Fabricante	SANOFI MEDLEY FARMACÊUTICA® LTDA.
Indicação aprovada na Anvisa	rhTSH é indicado para uso como um tratamento coadjuvante para ablação por iodo radioativo de tecidos remanescentes de tireoide em pacientes que se submeteram a tireoidectomia total ou subtotal por câncer de tireoide bem diferenciado.

Indicação proposta	Para uso como um tratamento coadjuvante para ablação por iodo radioativo de tecidos remanescentes de tireoide em pacientes que se submeteram a tireoidectomia total ou subtotal por câncer de tireoide bem diferenciado.
Posologia e forma de administração	<p>A dosagem recomendada de alfatirotropina é de duas doses de 0,9 mg administrada em intervalos de 24 horas por injeção intramuscular na região glútea (0,9 mg IM a cada 24 horas, por 2 dias).</p> <p>Após a reconstituição com 1,2 mL de água estéril para injeção, 1,0 mL da solução (0,9 mg de alfatirotropina) é administrado por injeção intramuscular glútea.</p> <p>Para imagem ou tratamento com iodo radioativo, este deve ser administrado 24 horas após a injeção final de rhTSH. Cintilografia de diagnóstico deve ser feita 48 horas após a administração de iodo radioativo, enquanto a cintilografia pós-terapia pode ser postergada por alguns dias, para permitir o declínio da atividade.</p> <p>Os seguintes parâmetros, tal como utilizados em estudos clínicos, são recomendados para cintilografia de diagnóstico com iodo radioativo com uso de rhTSH:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Usar concentração de 4 mCi (148 MBq) de iodo radioativo (131I). - Imagens de corpo total foram adquiridas por um mínimo de 30 minutos e/ou contendo um mínimo de 140.000 contagens. - Tempo de varredura para imagens isoladas (pontos) de regiões do corpo de 10-15 minutos ou menos, se o número mínimo de contagens é alcançado mais rapidamente (isto é, 60.000 contagens para um amplo campo de visão na câmera; 35.000 contagens para um pequeno campo de visão). <p>Para dosagem de tireoglobulina sérica (Tg), a amostra de soro deve ser obtida 72 horas após a injeção final de rhTSH.</p>
Patente	BR112014014868 (formulação; vigência prevista até 04/12/2032)*

Fonte: Bula do medicamento alfatirotropina. Registro: 183260330 ¹¹ * Para mais informações, consultar o **Apêndice 13**.

O texto sobre as contraindicações, advertências e precauções foi extraído e adaptado da bula registrada na Anvisa (Registro: 183260330) ¹¹:

CONTRAINDICAÇÕES:

rhTSH é contraindicado para pacientes que já demonstraram hipersensibilidade grave (reação anafilática) à alfatirotropina ou a qualquer um dos componentes do produto. Os riscos e os benefícios da continuidade do tratamento, nesses casos, deverão ser cuidadosamente avaliados pelo médico.

ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:

Considerações antes da administração de rhTSH

O uso de rhTSH deve ser supervisionado por médicos com conhecimento no atendimento de pacientes com câncer de tireoide.

rhTSH deve ser administrado somente por via intramuscular. Não deve ser administrado por via intravenosa.

Cautela deve ser exercida quando rhTSH é administrado a pacientes que foram tratados anteriormente com TSH bovino e, em particular, àqueles pacientes que experimentaram reações de hipersensibilidade ao TSH bovino.

rhTSH é conhecido por causar uma transitória, mas significante, elevação nos níveis séricos de hormônio da tireoide quando administrado em pacientes que ainda apresentam substancial tecido tireoidiano “in situ”. Assim sendo, avaliação individual cuidadosa do risco-benefício é necessária para os pacientes com significante resíduo de tecido da tireoide.

Devido à elevação dos níveis de TSH após a administração de rhTSH, os pacientes com câncer de tireoide, com doença metastática, particularmente em espaços confinados (por exemplo, cérebro, coluna vertebral, órbita ou tecidos moles do pescoço) podem estar sujeitos a edema local ou hemorragia focal no local destas metástases. É recomendado que o pré-tratamento com corticosteróides, antes da administração de rhTSH, seja considerado nos

pacientes em que a expansão do tumor local possa comprometer estruturas anatômicas vitais (vide item “9. Reações Adversas”).

Os clínicos empregam uma ampla faixa de atividade de ^{131}I para obter ablação de tecidos remanescentes. Estudos publicados do uso de rhTSH para obter ablação de tecidos remanescentes utilizaram atividade de ^{131}I de 30 mCi a 110 mCi. O estudo da Genzyme empregou 100 mCi em 10% em todos os pacientes.

Dois grandes estudos clínicos prospectivos, randomizados e controlados compararam o uso de 30mCi versus 100mCi em pacientes preparados para ablação utilizando rhTSH ou retirada de hormônio da tireoide.

A eficácia da ablação de tecido remanescente foi alta e comparável para 30mCi ou 100mCi, tanto na estimulação por TSH com rhTSH ou na retirada de hormônio da tireoide. Os dados a longo prazo dos estudos ESTIMABL1 e HiLo confirmaram resultados semelhantes para pacientes em todos os quatro grupos de tratamento (vide item “2. Resultados de Eficácia”). Houve menor incidência de reações adversas no grupo de pacientes que receberam 30mCi + THYROGEN do que no grupo 100mCi + rhTSH ou retirada de hormônio da tireoide.

Múltiplos fatores contribuem na decisão sobre qual concentração de ^{131}I deva ser administrada para um dado paciente, tais como tamanho do tecido remanescente e o risco percebido de recidiva do câncer de tireoide (por exemplo, em função da idade do paciente, tipo de tumor primário e sua dimensão, extensão da doença).

Altas concentrações de iodo radioativo podem estar associadas mais frequentemente a complicações, tais como, dor e inchaço na glândula salivar, boca seca persistente, olhos secos ou paladar alterado. Os clínicos devem pesar os riscos e benefícios ao selecionarem a concentração de ^{131}I para obter ablação de tecidos remanescentes para um determinado paciente.

Considerações após a administração de rhTSH

Nos estudos clínicos realizados, a combinação de cintilografia de corpo inteiro e dosagem de tireoglobulina após administração de THYROGEN aumentou a taxa de detecção para tecidos remanescentes de tireoide ou câncer, quando comparada com um método diagnóstico isolado. Resultados falso-negativos podem ocorrer com THYROGEN, tal como com outras modalidades diagnósticas. Se um alto índice de suspeita para doença metastática persiste, um teste confirmatório com suspensão hormonal ou CCT pós-terapia e teste de Tg devem ser considerados.

Gravidez

Categoria de risco na gravidez: C. ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Não é conhecido se rhTSH pode causar dano fetal quando administrado a uma mulher grávida, ou se pode afetar a capacidade reprodutiva. Cautela deve ser observada ao administrar rhTSH a uma mulher grávida.

Trabalho de parto

Não conhecido. Isto não foi estudado ou relatado.

Lactação

Não é conhecido se o produto é excretado no leite humano. Cautela deve ser exercida quando rhTSH for administrado a lactantes.

Uso geriátrico

Resultados de estudos controlados não indicam diferença na segurança e eficácia de rhTSH entre pacientes adultos com menos de 65 anos e aqueles acima de 65 anos de idade. Avaliação cuidadosa da relação risco-benefício deve ser considerada para pacientes idosos de alto risco, com tumores de tireoide e/ou pacientes com doenças cardíacas (isto é, doença cardíaca valvar, cardiomiopatia, doença coronariana e taquiarritmia anterior ou atual) submetendo-se à administração de rhTSH .

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia em pacientes com idade abaixo de 18 anos não foram estabelecidas em estudos clínicos.

Insuficiência renal

O órgão ou órgãos de depuração do rhTSH no homem não foram identificados, mas estudos com TSH pituitário sugerem o envolvimento do fígado e dos rins. Informação obtida de dados de pós-comercialização, assim como de informação publicada, sugerem que a eliminação de rhTSH é significantemente mais lenta em pacientes com insuficiência renal crônica dependente de diálise (IRC), resultando em elevação prolongada dos níveis de TSH. Pacientes com IRC que recebem rhTSH podem apresentar níveis de TSH acentuadamente elevados por até duas semanas após o tratamento, o que pode levar a risco aumentado de cefaléia e náusea. Não há estudos de esquemas de doses alternativas de rhTSH em pacientes com IRC para orientar a redução da dose nesta população. Em pacientes com insuficiência renal significativa, a concentração de ^{131}I deve ser cuidadosamente selecionada pelo médico nuclear.

Efeito na habilidade de dirigir e/ou operar máquinas

Não há informações até o momento.

Testes de laboratório aplicáveis para o monitoramento

Não existem testes específicos indicados para monitoramento de rotina dos pacientes com câncer de tireoide após receber rhTSH. Por exemplo, a avaliação de rotina dos níveis séricos de TSH não é recomendável, pois isso pode causar confusão para alguns profissionais que estão acostumados a ver níveis séricos de TSH superiores a 25 µU / mL em pacientes hipotireoideos com câncer. Naturalmente, os níveis de TSH de pacientes após tratamento com rhTSH podem cair abaixo desse nível vários dias após a injeção, mas isso não afeta a utilidade de rhTSH na indicação de câncer.

Este medicamento pode causar doping devido à presença de manitol.

Abuso e dependência

Não há relatos de abuso ou dependência de rhTSH nos pacientes.

Sensibilidade cruzada

Não foi observada sensibilidade cruzada com o uso de rhTSH.

Efeitos carcinogênicos, alterações genéticas e danos à fertilidade

Não foram realizados estudos de toxicidade de longa duração com rhTSH em animais para avaliar o potencial carcinogênico da droga. rhTSH não demonstrou ser mutagênico em ensaios de mutação reversa em bactérias. Não foram realizados estudos com rhTSH para avaliar os efeitos na fertilidade.

5.2 Preços e custo da tecnologia

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e também no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG)¹² no dia 24 de abril de 2024. Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED)¹³, no mesmo dia, conforme apresentado no quadro a seguir.

Quadro 2. Apresentação de preço disponível para a tecnologia para o Brasil.

Medicamento	Apresentação	CMED - PMVG 18%* ^b	Apresentação	Menor preço compras públicas (unitário) ^a
ALFATIROTROPINA	1,1 MG PÓ LIÓF SOL INJ CT 2 FA VD TRANS	R\$ 4.771,70	1,1 mg pó liofilizado com 1 FA	R\$ 1.821,95

Notas: ^a Menor preço identificado para uma ampola em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 24 de outubro de 2022 a 24 de abril de 2024; ^b Extraído da CMED publicada em 16 de abril de 2024.

O custo do tratamento com alfatirotropina, considerando a posologia em bula¹¹ é apresentado no quadro a seguir.

Quadro 3. Custo mensal e anual do tratamento, por paciente.

Medicamento	Alfatirotropina solução injetável 25mg/mL – frasco 4mL
Apresentação	Dois frascos-ampola com pó liofilizado para solução injetável. Cada frasco-ampola contém 1,1 mg de alfatirotropina, com uma dose extraível de 0,9 mg/mL, após reconstituição.
Posologia	A dosagem recomendada de alfatirotropina é de duas doses de 0,9 mg administradas em intervalos de 24 horas por injeção intramuscular na região glútea (0,9 mg IM a cada 24 horas, por 2 dias).
Custo por tratamento (2 frascos) (preço BPS)	R\$ 3.643,90

6 EVIDÊNCIAS CLÍNICAS

Para avaliar o uso do rhTSH para o tratamento de adultos com CDT, elaborou-se a seguinte pergunta de pesquisa:

O rhTSH é eficaz e seguro para o tratamento de pacientes com diagnóstico de Carcinoma Diferenciado da Tireoide (CDT) com indicação de uso de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno, quando comparado à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina)?

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

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

População	Adultos com diagnóstico de CDT com indicação de uso de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina), ou incapacidade de produção de TSH endógeno
Intervenção	TSH recombinante
Comparador	Indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão de levotiroxina) ^a
Desfechos (Outcomes)	<p>Primários (críticos):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida • Taxa de ablação bem-sucedida • Eventos adversos graves <p>Secundário (importante):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eventos adversos gerais

• Absenteísmo	
Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas (com ou sem meta-análise) de ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos randomizados.

Fonte: Elaboração própria.

Legenda: CDT: Carcinoma Diferenciado de Tireoide. **Nota:** a - O comparador avaliado neste PTC é a indução do hipotireoidismo endógeno, realizada por meio da suspensão de levotiroxina. Entende-se que apesar da população ser aquela com contra-indicação à indução de hipotireoidismo endógeno, a ausência de tratamento (ou manutenção da levotiroxina) não é uma alternativa clinicamente plausível, uma vez que sem a indução do hipotireoidismo endógeno o paciente não pode realizar a ablação. Neste contexto, indivíduos com indicação à indução de hipotireoidismo endógeno e que têm baixa tolerância à suspensão da levotiroxina devem interromper determinadas atividades de vida diárias, tais como laborais ou condução de veículos, durante as semanas de hipotireoidismo endógeno.

A metodologia utilizada para a elaboração do PTC é apresentada no **Apêndice 1**.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Foram recuperadas 1.329 publicações nas bases de dados consultadas, restando 1.301 após remoção de duplicatas identificadas eletronicamente. Durante a seleção, 1.270 registros foram considerados irrelevantes na triagem, 16 foram excluídos na etapa de leitura na íntegra e um registro não foi localizado¹⁴. Nenhum artigo foi selecionado no processo de busca manual (**Apêndice 2**). Estudos excluídos na elegibilidade, com os seus respectivos motivos estão apresentados no **Apêndice 3**. Portanto, 14 registros foram incluídos, referentes a 13 estudos, sendo eles 9 ECR¹⁵⁻²³ e 4 revisões sistemáticas²⁴⁻²⁷.

6.1.1 Ensaios clínicos randomizados

Foram identificados 10 registros^{15-23,28} referentes a 9 ensaios clínicos randomizados ECR¹⁵⁻²³, publicados entre 2006 e 2015. Dentre estes, 4 eram estudos abertos (*open label*) e multicêntricos; um estudo era duplo-cego, e os outros 4 não detalham suas características do ponto de vista de cegamento. Ainda, 3 estudos são centro único, enquanto 3 eram multicêntricos e 3 não relataram o número de centros. A média de idade da população foi de aproximadamente 50 anos, predominantemente composta por mulheres e o tamanho amostral foi inferior a 100 na maioria dos estudos (em 6 de 9). Suspender-se a levotiroxina dos participantes alocados no grupo controle por 4 semanas na maior parte dos estudos (5 de 9). Ademais, em todos os estudos utilizou-se o rhTSH na dose de 0,9 mg, via intramuscular, por 2 dias consecutivos imediatamente antes do dia da ablação.

De particular interesse é a evidência proveniente de um estudo maior, denominado ESTIMABL^{21,28,29}, para o qual foram recrutados 752 participantes. Nesse estudo foram comparadas as tecnologias aqui em avaliação em dois grupos: um primeiro submetido à baixa intensidade (1,1 GBq) e outro à alta intensidade (3,7 GBq) de radioatividade. Tal estudo originou três publicações, das quais apenas uma não foi incluída neste parecer por não contemplar os desfechos de interesse²⁹. Os detalhes

sobre as características gerais dos ECR e dos participantes são apresentados no **Quadro 5** e no **Apêndice 4**. Além disso, no **Apêndice 5** é apresentado a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

Quadro 5 - Caracterização dos ensaios clínicos randomizados selecionados pela busca estruturada descritos em ordem crescente de publicação.

Estudo	Detalhes do estudo	Período de condução do estudo	Características clínicas dos participantes (critério de elegibilidade)	Alternativas comparadas
Pacini, 2006 ²³ NCT NR	Aberto, multicêntrico (4 centros da Europa e 5 da América do Norte)	Dezembro de 2001 a setembro de 2003	Pacientes com mais de 18 anos com CDT papilar ou folicular recém-diagnosticado, cujo único tratamento anterior havia sido tireoidectomia total ou quase total 2 semanas antes da inscrição.	rhTSH vs suspensão da levotiroxina por 4 a 6 semanas
Chianelli, 2009 ¹⁵ NCT NR	NR	NR	Pacientes com câncer papilífero ou câncer folicular minimamente invasivo, com metástases em linfonodos tumorais estágio pT1, >1 cm ou < 1 cm se na presença de múltiplos focos	rhTSH vs suspensão da levotiroxina (tempo NR)
Emmanouilidis, 2009 ¹⁶ e 2013 ¹⁷ NCT NR	NR	Janeiro de 2006 a junho de 2006	Pacientes diagnosticados com CDT	rhTSH vs suspensão da levotiroxina por 4 semanas
Taieb, 2009 ²² NCT NR	Aberto, unicêntrico (França)	Novembro de 2005 a outubro de 2007	Pacientes com ≥ 18 anos, carcinoma papilífero ou folicular bem diferenciado recém-diagnosticado e submetidos à tireoidectomia total (um estágio ou dois estágios), todos estadiados pT1–T3, N0–Nx–N1, M0	rhTSH vs suspensão da levotiroxina (tempo NR)
Lee, 2010 ¹⁸ NCT NR	Aberto, unicêntrico (Korea)	Fevereiro de 2006 a março de 2007	Pacientes com > 18 anos, com CDT recém-diagnosticado, que haviam sido submetidos recentemente à tireoidectomia total ou quase total com esvaziamento cervical do compartimento central	rhTSH vs suspensão da levotiroxina por 4 semanas vs suspensão da levotiroxina por 4 semanas + 2 semanas com LT3 e duas semanas sem
Mallick, 2012 ¹⁹ NCT00415233	Fase 3, Multicêntrico (25 centros do Reino Unido)	Janeiro de 2007 a julho 2010	Pacientes de 16 a 80 anos, status de desempenho de 0 a 2, confirmação histológica de CDT, necessitando de ablação com radioiodo; tumor em estágio T1 a T3 com possibilidade de envolvimento de linfonodos, mas sem metástase à distância e sem doença residual microscópica e um - ou tireoidectomia total em dois estágios, com ou sem	rhTSH vs suspensão da levotiroxina por pelo menos 28 dias (até TSH > 30mUi/L)

dissecção central dos linfonodos.				
Schlumberger, 2012 e Borget, 2015 (estudo ESTIMABL) ^{21,28} NCT NR	Fase 3, aberto, multicêntrico (24 centros da França)	Abril de 2007 a fevereiro de 2010	Pacientes com > 18 anos, com CDT de baixo risco (papilar ou folicular, excluindo subtipos histológicos agressivos)	rhTSH vs suspensão da levotiroxina por pelo menos 28 dias (até TSH > 30mUi/L)
Nygaard, 2013 20 NCT00604318	Duplo-cego, unicêntrico	NR	Pacientes com >18 anos com CDT tratados por tireoidectomia total e indicação de terapia de ablação de radioiodo pós-cirúrgica	rhTSH vs suspensão da levotiroxina por 10 dias

Legenda: CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; LT3: *liothyronine*; NA: não se aplica; NR: não reportado; rhTSH: hormônio estimulador da tireoide humano recombinante.

NOTA: Todos os estudos utilizaram o rhTSH na dose de 0,9 mg intramuscular por 2 dias consecutivos antes da ablação.

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

6.1.2 Revisões sistemáticas

Foram identificadas quatro revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, todas com meta-análises diretas, publicadas entre 2009 e 2014 ²⁴⁻²⁷. A quantidade de estudos primários incluídos variou entre 4 e 13. As características gerais destas revisões sistemáticas estão descritas no **Apêndice 4** e a avaliação da qualidade metodológica das revisões são apresentadas no **Apêndice 6**. Nenhuma revisão sistemática atualizada e de qualidade moderada ou alta foi identificada. Portanto, seus resultados não são sintetizados e analisados neste PTC.

Em função desses resultados optou-se por elaborar uma meta-análise com os estudos primários selecionados para inclusão no PTC. Para tanto, foi utilizada a ferramenta *Review Manager* versão 5.4 da colaboração Cochrane para a condução de meta-análises diretas. O desfecho empregado foi taxa de ablação bem-sucedida medida por risco relativo (RR). Além disso, considerando ainda a existência de heterogeneidade entre os estudos selecionados, foi empregado o modelo de efeitos randômicos. O método estatístico escolhido foi o inverso da variância e a heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio da estatística I^2 . Assumiu-se elevada heterogeneidade os valores de I^2 maiores que 50%.

6.2 Efeitos desejáveis

Resultados detalhados de cada desfecho são apresentados no **Apêndice 7**. Aqui sumarizamos os principais achados para efeitos desejáveis, neste caso taxa de ablação bem-sucedida e qualidade de vida.

Taxa de ablação bem-sucedida

Ao conduzir a meta-análise incluindo todos os estudos que reportaram este desfecho, nota-se que não houve diferença estatística entre rhTSH e suspensão de levotiroxina (RR 0,99 [IC 95% 0,96-1,02]). Contudo, cabe destacar que a definição deste desfecho foi heterogênea entre os estudos, uma vez que em alguns estudos considerou-se como critério a varredura de pescoço ou de corpo inteiro, enquanto em outros, os níveis de tireoglobulina (<0,8ng/mL, <1ng/mL ou <2ng/mL), ou ainda ambos os critérios.

Vale ressaltar ainda que, apesar de não haver inconsistência nos estudos, as definições utilizadas para taxa de ablação bem-sucedida, bem como o momento de avaliação deste desfecho e o tempo de suspensão da levotiroxina não foram necessariamente os mesmos.

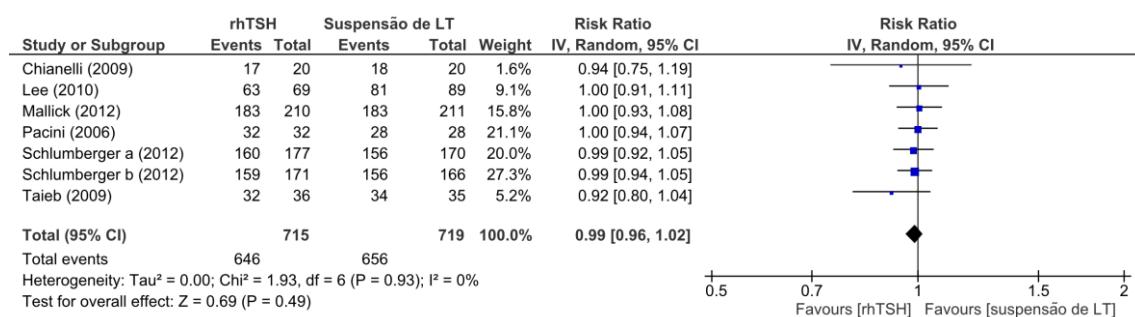


Figura 1. Meta-análise da taxa de ablação bem-sucedida

Legenda: LT – levotiroxina.

Nota: Para o estudo de Chianelli (2009), utilizou-se a definição de taxa de ablação bem-sucedida de $Tg < 1\text{ng/mL}$. Para o estudo de Lee (2010), considerou-se como grupo controle o *T4 group*, ou seja, aquele submetido à suspensão de levotiroxina por 4 semanas. Os dados de Schlumberger **a** (2012) são referentes aos participantes submetidos a radioatividade de baixa frequência (1.1 GBq), enquanto Schlumberger **b**, (2012) são relativos aos participantes submetidos a radioatividade de alta frequência (3.7 GBq).

Qualidade de vida

Para este desfecho, observou-se algumas limitações importantes como a utilização de diferentes instrumentos para a mensuração da qualidade vida, a ausência de relato de alguns resultados, especialmente de medidas de efeito, e a discrepância entre os estudos no tempo pós-ablação.

Alguns autores concluíram que a qualidade de vida foi superior no grupo de rhTSH, principalmente ao considerar a mensuração precoce (*i.e.*, em até um mês após a ablação), possivelmente associado a menor proporção de eventos adversos relacionados ao hipotireoidismo (exemplo: constipação, pele seca, movimentação lentificada, dentre outros). Porém, para medidas com maior tempo (> 3 meses), em geral não foram observadas diferenças entre as intervenções comparadas (SF-36: componente físico variando de 38,5 a 73,4 vs 41 a 69,7 e componente mental: 40 a 52 vs 41 a 52 para

intervenção e controle, respectivamente, para o tempo de seguimento de 4 a 6 meses). Somente o estudo de Nygaard 2013²⁰ identificou melhora deste desfecho atribuído principalmente a menor proporção de sintomas físicos e psicológicos no grupo que recebeu rhTSH, bem como aos domínios relacionados à saúde mental do instrumento SF-36.

6.3 Efeitos indesejáveis

Resultados detalhados de cada desfecho são apresentados no **Apêndice 7**. Aqui sumarizamos os principais achados para efeitos indesejáveis, neste caso eventos adversos graves e gerais.

Eventos adversos graves

Somente o estudo de Schlumberger, 2012 (estudo ESTIMABL)²¹ relatou o desfecho de eventos adversos graves por grupo, não havendo diferença entre rhTSH e o comparador (pacientes que receberam radioatividade baixa – 1,1 GBq: 1 vs 1, pacientes que receberam radioatividade alta – 3,7 GBq: 0 vs 1). Ainda, os autores destacaram que estes eventos graves não eram relacionados ao tratamento.

Eventos adversos gerais

Apesar de haver poucos relatos para este desfecho e não haver apresentação de medidas de efeitos, manifestações relacionadas ao hipotireoidismo como ganho de peso, intolerância ao frio, constipação e movimentos lentificados foram mais frequentes no grupo submetido à suspensão de levotiroxina. Além disso, alguns estudos relataram que o rhTSH representa uma alternativa terapêutica segura mesmo sem mencionar dados relacionados a eventos adversos^{16,18}.

Absenteísmo

Não foram encontrados estudos que relataram este desfecho.

7 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA

A confiança no conjunto da evidência foi considerada MODERADA para a taxa de ablação bem-sucedida, considerando o rebaixamento por risco de viés, uma vez que os estudos incluídos apresentaram falhas metodológicas importantes, dentre elas o pobre relato do processo de randomização, ausência de cegamento e possível desvio da intervenção, resultados incompletos e provável descrição seletiva dos resultados.

Por sua vez, a confiança foi considerada MUITO BAIXA tanto para qualidade de vida quanto para os eventos adversos graves, principalmente em decorrência do rebaixamento em risco de viés dos estudos elegíveis e da imprecisão acerca dos achados, tendo em vista o pequeno número amostral e de eventos na maioria dos estudos e a carência de reporte de medidas de efeito para qualidade de vida, a qual não pode ser calculada, caracterizando evidência perdida. Os resultados desta avaliação estão descritos na **Tabela 1**.

Detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no **Apêndice 5**.

Tabela 1. Certeza geral da evidência pelo sistema GRADE.

AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA							N. PACIENTES		RESULTADOS		
N Estudo	Desenho	Risco viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outro	Alternativa	Comparador	Efeito [IC 95%]	Confiança#	Desfecho
COMPARAÇÃO: TSH recombinante vs suspensão de levotiroxina											
Taxa de ablação bem-sucedida											
6	Meta-análise de 6 ECR	grave ¹	não grave	não grave	não grave	-	715	719	RR 0,99 (0,96-1,06)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
Qualidade de vida											
7 (8 registros)	ECR	muito grave ²	grave ³	não grave	grave ⁴	-	7 estudos demonstraram haver uma melhora na qualidade de vida precoce (i.e., até um mês após a ablação)			⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
Eventos adversos graves											
2	ECR	muito grave ²	não grave	não grave	muito grave ⁵	-	1) 374 2) 219	1) 378 2) 219	1) NR (1 evento vs 2 eventos) 2) 6 eventos adversos no total	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO

LEGENDA: ECR: ensaio clínico randomizado; NR: não reportado; RR: risco relativo.

NOTA: Para o desfecho taxa de ablação bem-sucedida, foi considerada a revisão sistemática de Pak 2014 ²⁴, cujos resultados foram expressos conforme os subgrupos avaliados (relacionados à definição do desfecho): 1) cutoff de Tireoglobulina igual a 1ng/mL; 2) cutoff de Tireoglobulina igual a 1ng/mL associado à imagem; 3) cutoff de Tireoglobulina igual a 2ng/mL; 4) cutoff de Tireoglobulina igual a 2ng/mL associado à imagem; 5) I¹³¹ negativo em varredura de corpo inteiro. Para qualidade de vida, considerou-se os oito registros que trouxeram este resultado (vide Tabela 2). Para eventos adversos gerais, considerou-se os estudos de Mallick 2012¹⁹ e Schlumberger 2012²¹.

Explicações:

1 = risco de viés incerto ou alto dos estudos incluídos atribuído ao mal reporte sobre o processo de randomização, mensuração do desfecho e reporte incompleto. A meta-análise de Pak 2014 ²⁴ discorre pouco sobre o risco de viés dos estudos incluídos.

2 = elevado risco de viés atribuído aos estudos que avaliaram qualidade de vida e segurança, especialmente devido ao reporte incompleto sobre o processo de randomização, falta de um protocolo de pesquisa e ausência de cegamento.

3 = elevada heterogeneidade atribuída aos diferentes instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida, bem como aos momentos de avaliação pós radioterapia.

4 = os resultados podem ser imprecisos devido ao pequeno número amostral na maioria dos estudos e a falta de parâmetros estatísticos.

5= o resultado pode ser impreciso devido ao reduzido número de eventos e a incerteza a do número de eventos por braço no estudo de Mallick 2012 (15).

Fonte: Elaboração própria.

8 BALANÇO ENTRE EFEITOS DESEJÁVEIS E INDESEJÁVEIS

Em todos os estudos incluídos observou-se que não houve diferenças na eficácia para o desfecho taxa de ablação bem-sucedida entre a suspensão da levotiroxina e rhTSH.

Outro desfecho comumente relatado nos estudos foi a qualidade de vida. Apesar dos estudos não apresentarem a mensuração de efeito para este desfecho, em geral, os autores relataram haver uma tendência de melhora na qualidade de vida precoce (i.e., em até um mês pós-ablação) no grupo tratado com rhTSH em comparação ao grupo com suspensão da levotiroxina. Esses resultados, entretanto, não foram mantidos em longo prazo.

Com relação aos eventos adversos gerais e graves, para o primeiro desfecho houve uma tendência de menor incidência no grupo rhTSH em comparação à suspensão da levotiroxina, enquanto para o segundo desfecho, houve poucos relatos e não apresentaram relação com o tratamento testado.

Desta forma, dados os resultados da revisão sistemática conduzida neste parecer sugere-se que a rhTSH pode ser uma alternativa para pacientes com CDT, principalmente ao considerar o possível benefício em qualidade de vida no curto prazo e a não diferença na taxa de ablação bem-sucedida.

9 AVALIAÇÃO ECONÔMICA

Para a análise foi elaborado um modelo econômico de 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) ³⁰. Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* e os principais aspectos da análise estão sumarizados no quadro a seguir.

Quadro 6. Características do modelo de análise de custo-utilidade.

População-alvo	Adultos com CDT, que apresentam indicação de uso do iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	rhTSH
Comparador	Suspensão da levotiroxina
Horizonte temporal	17 semanas (ciclos com duração de uma semana)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Modelo escolhido	Markov
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 estudo apresentado não foi elaborado a priori um protocolo.

População de estudo

A população elegível para esta AE foi composta por adultos com CDT (≥ 18 anos), que apresentam indicação de uso do iodo radioativo e contraindicação à indução de

hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno. A literatura considerada relatou idade média de 50 anos¹⁵⁻²³ e predomínio de mulheres (3 a 4 vezes mais)²⁻⁴.

Perspectiva

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

Comparador

Para esta AE considerou-se como comparador a indução do hipotireoidismo endógeno, realizada por meio da suspensão de levotiroxina. Apesar da população ser composta por pacientes com contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno, a ausência de tratamento (neste caso, a ausência da suspensão da levotiroxina para a indução do aumento de TSH) não é uma alternativa clinicamente plausível, uma vez que sem a indução do hipotireoidismo endógeno o paciente não pode realizar a ablação.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

O horizonte temporal adotado para o modelo foi de 17 semanas (com ciclos de duração de uma semana), considerando que o tratamento com rhTSH é de curto prazo (1 mês após a ablação). Este tempo de seguimento é similar a outros estudos relatados na literatura³¹⁻³⁵ que também consideraram que este horizonte temporal é suficiente para capturar as diferenças de recursos utilizados e custos associados entre os 2 braços do modelo.

Além disso, por se tratar de um curto período, não foi aplicada uma taxa de desconto para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS³⁰.

Desfechos em saúde

O desfecho avaliado para a efetividade da tecnologia foi anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) estimados a partir da qualidade de vida (utilidade). Este dado foi extraído da meta-análise conduzida pelo NICE³³. O resultado é apresentado como a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) calculada pela diferença entre os custos e desfechos das intervenções.

Para a definição das utilidades e desutilidades considerou-se:

1. A falta de dados de utilidade para brasileiros com carcinoma diferenciado da tireoide;
2. A falta de dados de valores de *desutility* (eventos adversos);

3. E que a utilidade média reportada para população brasileira com idade entre 40 e 44 anos, de $0,817 \pm 0,179$ ³⁶, é menor que a relatada na revisão sistemática com meta-análise conduzida pelo NICE³³ para os pacientes com CDT. Assim, este valor de utilidade foi ajustado, considerando o valor do escore EQ-5D-3L *health utility* para a população inglesa³⁷ (**Apêndice 9**).

Mensuração e valoração de custos

Foram incluídos 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 CDT⁶.

Cabe destacar que os custos dos tratamentos foram estabelecidos considerando a posologia apresentada em bula e que todos os custos incluídos no modelo são detalhados no **Apêndice 8**.

Moeda, data de preços e conversões

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

Racional e descrição do modelo

Um modelo baseado em Markov com quatro estados de saúde foi desenvolvido para capturar os benefícios, consequências e custos desde o início do tratamento até a recuperação completa do paciente. Os estados de saúde no modelo foram: pré-ablação, ablação, pós-ablação e recuperado (**Figura 2 e Quadro 7**).

A análise começa imediatamente após a tireoidectomia, no estado de saúde pré-ablação e foram separados em dois grupos, com base no tipo de preparo para ablação (rhTSH e suspensão de levotiroxina). Considerou-se que não há diferença entre as intervenções avaliadas com relação a taxa de ablação bem-sucedida, e que a taxa é superior a 90% (RR 0,99 [IC 95% 0,96-1,02]).

Além disso, o período entre a tireoidectomia e a ablação variou nos braços avaliados, uma vez que a etapa de preparo para a ablação com rhTSH é de 1 semana, enquanto a suspensão de tiroxina requer maior tempo de preparo do paciente (conforme recomendado no PCDT vigente⁶ e apresentado em estudos prévios³¹⁻³⁵). Todos os pacientes em ambos os grupos foram submetidos à ablação (duração de 1 semana) e acompanhamento após o procedimento).

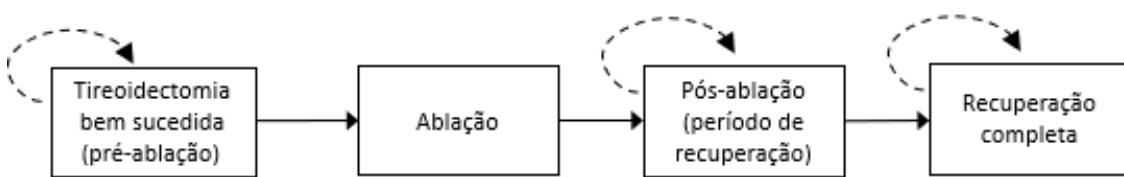


Figura 2. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.

Fonte: elaboração própria.

Quadro 7. Definição e duração de cada estado de saúde

Autor, ano	Avaliação após a radioterapia, em meses	Duração para o braço rhTSH	Duração para o braço indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão LT)
Pré-ablação	O paciente recebeu tireoidectomia bem-sucedida e está passando por um período de espera antes da ablação	1 semana	Entre 2 e 7 semanas (considerou-se a média de 4 semanas)
Ablação	Paciente submetido a procedimento de ablação com radioiodo (1 semana compreendendo o procedimento a nível ambulatorial e hospitalar)	1 semana	1 semana
Pós-ablação	Breve período de recuperação em que os pesos utilitários permanecem abaixo da recuperação completa, de modo a capturar uma recuperação gradual do estado de saúde	8 semanas	8 semanas
Recuperado	O paciente se recuperou da tireoidectomia e ablação	7 semanas	Entre 1 e 6 semanas (considerou-se a média de 4 semanas)

Fonte: elaboração própria.

Cada ciclo do modelo recebeu um peso de utilidade para ajustar a qualidade de vida. Os valores de utilidades incluídos no modelo foram baseados na curva de utilidade publicada pelo NICE na avaliação econômica desta tecnologia. Cabe destacar que para a obtenção das utilidades a agência transformou os dados obtidos pelo *Medical Outcome Study Short Form 36* (SF-36) em pesos de utilidade³³. Maiores detalhes dos valores de utilidade considerados para cada ciclo é apresentado no **Apêndice 9**.

É importante ressaltar que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior.

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.

- Foi considerado que não houve diferença entre o sucesso na taxa de ablação bem-sucedida e não foram incluídos no modelo dados referentes ao não sucesso da ablação (este pressuposto foi adotado similar a estudos prévios ³¹⁻³⁵).
- Como o CDT é comumente diagnosticado na faixa etária entre 40-45 anos para tumores papilares (representa 80% dos casos) e entre 50-55 anos para tumores foliculares (representa 10% dos casos), assumiu-se o peso médio de 74,1 kg (variando de 54,58 a 105,0 kg) da população brasileira entre 40 e 59 anos, conforme dados apresentados pelo IBGE ^{39,40}.
- Como a recomendação em bula ⁴¹ para a dose de manutenção da levotiroxina é de 75 mg/dia a 125 mg/dia, assumiu-se a dose média diária de 100 mg. Além disso, foi considerado o menor custo por dia das apresentações de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 175, 200 mg.
- Foi considerado somente custos de consultas para manifestações relacionadas ao quadro de hipotireoidismo, uma vez que os estudos incluídos na revisão sistemática demonstraram não haver relatos de complicações ou eventos adversos graves associados a esta condição clínica ou ao tratamento. O número de consultas foi estabelecido conforme o estudo econômico conduzido pelo NICE para a avaliação da tecnologia (rhTSH) ³³.

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. 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) ⁴², sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos; quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida.

Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados na tabela do SUS/SIGTAP, sendo que esses foram multiplicados pelo fator de correção por considerarem apenas os custos federais (19).

9.2 Resultados

O tratamento com rhTSH foi associado a um maior benefício clínico e um maior custo total em relação à indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina). A razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 211.710 (conforme apresentado na **Tabela 2**) por QALY.

Tabela 2. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-utilidade.

Estratégia	Efetividade (QALY)	Custo (R\$)	RCEI
rhTSH	0,2687	R\$ 4.312,62	
Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina)	0,2602	R\$ 2.512,01	RS 211.710
Diferença	0,0085	R\$ 1.800,61	

Fonte: elaboração própria.

Legenda: QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-utilidade incremental.

Observou-se uma concordância entre os resultados da análise probabilísticas com os do cenário base, visto os resultados das simulações estão em sua totalidade no quadrante superior direito, confirmando que o rhTSH apresenta benefício clínico e custo incremental, para ambas as perspectivas. Adicionalmente, a análise determinística demonstrou que o preço da tecnologia é o que mais impacta no modelo econômico, independente da perspectiva (**Apêndice 10**).

Considerando o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec ⁴³, o tratamento com rhTSH não é custo-efetivo na perspectiva do SUS, independentemente do limiar de disposição a pagar (um a três vezes o valor de referência), para o desfecho de QALY ganho. Seria necessária que o preço da tecnologia avaliada (rhTSH) fosse 57% do preço incluído nesta análise (de R\$ 1.821,95 para R\$ 1.038,51) para estar dentro de três vezes o limiar estabelecido pela Conitec para QALY ganho (RCEI de 119.596) (**Apêndice 10**).

10 IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação do rhTSH em comparação à indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina), em pacientes com CDT, no Sistema Único de Saúde (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) ⁴⁴.

10.1 Métodos

População

A população considerada foi a de pacientes adultos com CDT (≥ 18 anos), que apresentam indicação de uso do iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno.

Para o cálculo da população elegível, foi utilizada a demanda aferida. Para este estudo foram utilizados dados administrativos de dispensação, extraídos da Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (Sabeis), referentes ao período 2008 a 2023.

Foram extraídos dados, entre 2014 e 2023, referentes aos usuários com CID-10 de CDT (C73), e que realizaram os seguintes procedimentos: Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (30 mCi) – APAC/SIA-SUS (03.04.09.005-0), Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (50 mCi) – APAC/SIA-SUS (03.04.09.006-9) e Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (100 mCi) – AIH/SIH-SUS (03.04.09.002-6) ⁴⁵. O número de pacientes elegíveis é apresentado no quadro a seguir.

Quadro 8. População com CDT que realizaram o procedimento de iodoterapia de 30 mCi a 100 mCi no SUS no período de 2016 a 2023.

Ano	Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (30 mCi)	Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (50 mCi)	Iodoterapia de carcinoma diferenciado da tireoide (100 mCi)
2016	228	183	1.492
2017	167	213	1.365
2018	220	219	1.483
2019	225	330	1.347
2020	190	224	959
2021	184	342	937
2022	251	340	1.059
2023	239	358	1.304

Fonte: elaboração própria.

A partir dos dados prévios, foi estimado o número de pacientes elegíveis de 2025 a 2029, conforme apresentado no **Quadro 9** a seguir.

Quadro 9. População utilizada no modelo de impacto orçamentário (estimativa por demanda aferida).

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Pacientes elegíveis	1.506	1.473	1.442	1.412	1.384

Fonte: elaboração própria.

Validação do tamanho amostral da população-alvo

Para a validação do tamanho amostral elegível para o modelo, foi realizado também a estimativa do número de pacientes elegíveis ao tratamento rhTSH com base em dados epidemiológicos. Para isso, com base na projeção da população adulta brasileira do IBGE⁴⁶, aplicou-se as estimativas da incidência de câncer da tireoide (foi considerado que houve 4.820 novos casos em 2020)⁴⁷. Dentre essa população, foi estimado que 94% apresentam carcinoma diferenciado da tireoide⁴⁸ e que destes, 51,8% fizeram o procedimento de tireoidectomia^{49,50}. A população projetada nos cinco anos e considerada na análise de impacto orçamentário em análise adicional é apresentada na **Figura 3**. Observa-se uma diferença de aproximadamente 18% entre a população estimada por dados epidemiológicos e demanda aferida de 2016 a 2023, respectivamente.

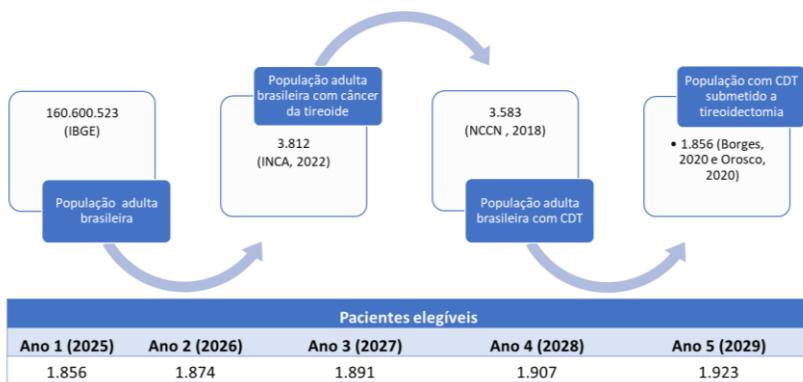


Figura 3. População calculada com base em dados epidemiológicos.

Market share

O cenário atual, considerando que todos os pacientes elegíveis estão realizando suspensão da levotiroxina, está representado no quadro a seguir.

Quadro 10. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO.

Cenário Atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina)	100%	100%	100%	100%	100%
rhTSH	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria.

Foi estimada uma taxa de difusão conservadora para rhTSH, tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes elegíveis, conforme demonstrado no quadro a seguir.

Quadro 11. Cenário alternativo 1, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina)	90%	80%	70%	60%	50%
rhTSH	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria.

Além disso, foi estimado um cenário alternativo 2, prevendo uma taxa de difusão agressiva, quando o rhTSH teria um aumento do uso de 20% ao ano, atingindo em cinco todos os pacientes elegíveis, conforme demonstrado no quadro a seguir.

Quadro 12. Cenário alternativo 2, do *market share* utilizado na AIO.

Cenário proposto (análise de sensibilidade)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina)	80%	60%	40%	20%	0%
rhTSH	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria.

Perspectiva

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 MS (1).

Custos

Na perspectiva do SUS foram considerados no modelo exclusivamente os custos médicos diretos. Para a composição do custo na Análise 1A e 2A, consideraram-se custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com CDT submetidos a ablação, seguindo as recomendações do PCDT vigente para CDT⁶. Ainda, foi feito um cenário alternativo (Análise 1B e 2B) utilizando para essas análises apenas custos com as tecnologias. Os custos estão apresentados detalhadamente no **Apêndice 8**.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- A população-alvo do estudo eram pacientes que apresentam indicação de uso do iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno. Contudo, não foram achados estudos na literatura que abordavam o número de pacientes com contraindicação ou incapacidade, assim o modelo tende a estar superestimando o número de pacientes elegíveis.
- A análise de impacto orçamentário utilizou dados do DATASUS, considerando pacientes que realizaram o procedimento de iodoterapia entre 30 a 100 mCi. Contudo, a atividade de 100 mCi pode ser utilizado tanto para a finalidade radioablação quanto terapêutica⁶, podendo desta forma estar superestimando a população-alvo.
- Para a validação do tamanho amostral, foi conduzida também a estimativa da população por dados epidemiológicos. Todavia, sabe-se que há limitações desta abordagem podendo estar superestimando os valores de pacientes elegíveis, principalmente porque os valores não apresentam representatividade nacional.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$. Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos

baseados no SIGTAP, sendo que esses foram multiplicados pelo fator de correção por considerarem apenas os custos federais (19).

10.2 Resultados

Conforme demonstrado na **Tabela 3**, ao considerar o cálculo da população-alvo com base na demanda aferida observa-se que uma possível incorporação do rhTSH no SUS geraria um incremento total de R\$ R\$ 3,8 milhões em cinco anos, iniciando com um incremento de R\$ 273,6 mil no primeiro ano, chegando a um incremento de aproximadamente R\$ 1,3 milhões no quinto ano de análise.

Tabela 3.Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Incluindo custos diretos ambulatoriais e hospitalares						
Cenário atual	R\$ 3.772.644	R\$ 3.690.259	R\$ 3.611.633	R\$ 3.536.863	R\$ 3.465.984	R\$ 18.077.382
Cenário alternativo 1	R\$ 4.046.265	R\$ 4.225.551	R\$ 4.397.463	R\$ 4.562.946	R\$ 4.722.884	R\$ 21.955.109
Impacto orçamentário	R\$ 273.621	R\$ 535.292	R\$ 785.831	R\$ 1.026.083	R\$ 1.256.900	R\$ 3.877.727
Incluindo custos somente da aquisição da tecnologia						
Cenário atual	R\$ 8.736	R\$ 8.545	R\$ 8.363	R\$ 8.190	R\$ 8.026	R\$ 41.861
Cenário alternativo 2	R\$ 282.357	R\$ 543.838	R\$ 794.194	R\$ 1.034.273	R\$ 1.264.926	R\$ 3.919.588
Impacto orçamentário	R\$ 273.621	R\$ 535.292	R\$ 785.831	R\$ 1.026.083	R\$ 1.256.900	R\$ 3.877.727

Fonte: elaboração própria.

Na análise de sensibilidade determinística o custo do tratamento com rhTSH foi a variável mais influente no valor acumulado em cinco anos conforme demonstrado no **Apêndice 12**.

Para o cenário alternativo com *market share* agressivo (difusão de 20% ao ano, alcançando 100% no quinto ano), uma possível incorporação do rhTSH no SUS continuaria gerando um incremento de custo de R\$ 547 mil no primeiro ano e chegando a R\$ 2,5 milhões no quinto ano de análise, gerando um total acumulado de R\$ 7,8 milhões em cinco anos da análise (**Apêndice 12**).

A análise de sensibilidade determinística permanece demonstrando que a variação do custo do tratamento com rhTSH é a variável mais influente no valor acumulado em cinco anos (**Apêndice 12**).

11 ACEITABILIDADE

Espera-se que a aceitabilidade entre profissionais de saúde, pacientes e cuidadores seja alta, considerando que: i) atualmente é conduzida a indução de hipotireoidismo por suspensão do tratamento com levotiroxina, ii) é necessário um maior tempo de preparo do paciente para o período de pré-ablação, que pode impactar na qualidade de vida do paciente pelo aparecimento de manifestações clínicas relacionadas ao hipotireoidismo, iii) em casos que há contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno, não há alternativas de manejo neste paciente; a demanda surgiu no âmbito da reunião de escopo de atualização do PCDT de CDT que contou com a presença de representantes de profissionais de saúde, pacientes e cuidadores.

12 IMPLEMENTAÇÃO E VIABILIDADE

Alfatirotropina/rhTSH possui registro válido até final de 2030. O medicamento é administrado somente por dois dias via intramuscular. Contudo, essa tecnologia ainda não é disponibilizada para nenhuma condição clínica, sendo necessário ajustes adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica na aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração da tecnologia. Semelhante ao que ocorre com a intervenção atualmente disponível (indução de hipotireoidismo por suspensão de levotiroxina), o monitoramento da resposta terapêutica é recomendado, o que pode ser feito clinicamente e com avaliações 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 do rhTSH no SUS, uma vez que a terapia apresenta maior custo em comparação com a opção disponível no SUS.

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 de tecnologias do Cortellis™, a fim de localizar medicamentos para tratar pessoas com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (suspenção da levotiroxina) ou incapacidade de produção do TSH endógeno. A busca foi realizada em 10 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Ensaios clínicos randomizados da Anvisa: CID C73, fases do estudo 3 e 4.
- (2) ClinicalTrials: thyroid cancer | Other terms: adjuvant treatment AND Differentiated Thyroid Carcinoma | Not yet recruiting, Recruiting, Active, not recruiting, Completed studies | Phase: 3, 4 | Interventional studies | Primary completion on or after 01/01/2019
- (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).

No horizonte considerado nesta análise, não foram identificadas tecnologias novas ou emergentes para o tratamento de pessoas com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno.

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. Página Inicial do Cadth - Canadian Agency for Drugs and Technologies [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/>
7. Página Inicial do Nice - National Institute for Clinical Excellence [Internet]. Acessado em 10 de maio de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/>

14 RECOMENDAÇÃO DE AGÊNCIAS INTERNACIONAIS DE ATS

Em pesquisa realizada em agosto de 2023 por **alfatirotropina/rhTSH** foram encontradas avaliações do NICE (Inglaterra) e PBAC (Austrália). Não foram encontradas avaliações desta tecnologia na CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (Canadá), SMC (Scottish Medicines Consortium) (Escócia), e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica*) (Argentina).

O NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) recomenda alfatirotropina para estimulação pré-terapêutica para pessoas com câncer de tireoide (incluindo aquelas com metástases à distância que estão fazendo ablação com radioiodo ⁵¹).

O PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) recomenda o uso da alfatirotropina para pacientes pós-tireoidectomia mantidos em terapia de supressão hormonal na ablação de tecido remanescente da tireoide em combinação com iodo radioativo ⁵².

15. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na **síntese de evidência clínica**, foram identificados 9 ECR que compararam o uso do rhTSH com a indução do hipotireoidismo por meio da suspensão da levotiroxina, para pacientes com CDT com indicação de iodo radioativo.

Em todos os estudos incluídos observou-se que não há diferença na eficácia em termos de taxa de ablação bem-sucedida. Em contrapartida, os desfechos de qualidade de vida e eventos adversos, tanto graves quanto gerais, foram escassos ou mal reportados, especialmente do ponto de vista de medida de efeito. Contudo, de maneira geral, observou-se uma tendência de melhor qualidade de vida precoce (i.e., em até um mês pós-ablação) no grupo que recebeu rhTSH em relação ao grupo comparador, atribuído, especialmente à menor incidência de eventos relacionados ao hipotireoidismo, como ganho de peso, movimentos lentificados, constipação, pele fria, dentre outros. De maneira semelhante, observou-se uma tendência de menor incidência de eventos adversos gerais na maioria dos estudos, embora não se possa afirmar concretamente devido à falta de medidas de efeito reportadas. Os dois estudos que reportaram este desfecho reforçaram que os eventos adversos graves não estiveram relacionados ao tratamento testado.

A revisão sistemática que subsidia esse PTC não está livre de limitações: i) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos; entretanto na busca manual, conduzida nas referências dos estudos selecionados, não foram identificados estudos adicionais relevantes.

Na **análise de custo-efetividade/utilidade** demonstrou-se que a incorporação do rhTSH resultou em benefício clínico incremental comparado à indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina), com maior efetividade, mas com RCEI acima do limiar de custo-efetividade estabelecido, com incremento de R\$ 211.710 por QALY. Pela análise do resultado das análises de sensibilidade determinísticas observou-se pouco impacto resultante da variação dos parâmetros incluídos, exceto pelo custo da tecnologia avaliada que causou variação mais expressiva na RCEI.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente os valores de utilidade considerados, uma vez que os valores e a forma de avaliação de qualidade de vida terem sido heterogêneos, e pelo valor encontrado na análise conduzida pelo NICE (obtido por meta-análise) ³³ ter sido maior do que a utilidade da população brasileira, sendo desta forma necessário ajustes para utilização nesta avaliação econômica.

Em termos de **impacto orçamentário**, uma possível incorporação do rhTSH geraria um incremento de custo variando de R\$ 3,8 milhões (cenário proposto de 10% a 50%) a R\$ 7,8 milhões (cenário proposto de 20% a 100%) acumulado em 5 anos para o cenário alternativo 1 e 2, respectivamente.

O tratamento com rhTSH será relacionado a um potencial de aceitabilidade aumentada tanto por parte dos pacientes, quanto dos profissionais devido a menor tempo de pré-ablação e impacto na qualidade de vida (a curto prazo) do que a alternativa disponível atualmente no SUS (indução do hipotireoidismo endógeno – por suspensão da levotiroxina). Contudo, como a tecnologia não está incorporada no SUS para nenhuma condição clínica, serão necessários ajustes adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica com a incorporação o da tecnologia, podendo a implementação ser uma barreira ao acesso.

16. PERSPECTIVA DO PACIENTE

A Chamada Pública nº 32/2024 esteve aberta durante o período de 16/05/2024 a 20/05/2024 e duas pessoas se inscreveram. Contudo, verificou-se que os inscritos não atendiam às especificidades deste tema e a Secretaria-Executiva da Conitec realizou uma busca ativa junto a especialistas, associações de pacientes e Centros de tratamento.

A participante relatou que foi diagnosticada com carcinoma de tireoide, em 2010, quando tinha 38 anos de idade. Ela já havia tido uma tireoidite, tinha nódulos na tireoide e fazia acompanhamentos anuais através de ultrassonografias. Em 2010 os nódulos começaram a ter uma vascularização central e foi recomendado fazer uma punção aspirativa com agulha fina para realização de biópsia do nódulo. Com o resultado da biópsia foi recomendado procurar um cirurgião de cabeça e pescoço e, juntos, decidiram pela cirurgia de retirada total da tireoide. A cirurgia ocorreu em novembro de 2010 e foi confirmado o carcinoma.

Após a retirada da tireoide, ela foi orientada a fazer um exame de cintilografia. Para realização desse exame, era necessário estar em hipotiroidismo e, para isso, parou de fazer uso da levotiroxina, hormônio já tomava antes. A participante contou que esse período em hipotiroidismo foi bastante difícil, no qual sua qualidade de vida caiu muito. Ela disse que a sensação era como se estivesse com bolas de ferro amarradas em suas pernas, pois sentia um peso muito grande para se locomover, para fazer as atividades diárias, o que afetou também seu trabalho. Seu filho tinha seis anos na época e ela não conseguia ter disposição nem para brincar com ele.

Feita a cintilografia no final de dezembro de 2010, voltou a fazer uso a levotiroxina em janeiro de 2011 e entre uma ou duas semanas depois, já voltou a se sentir melhor. Contudo, com o resultado da cintilografia foi indicada a realização de radioiodoterapia, e, para isso, seria necessário entrar novamente em hipotiroidismo.

Elá conversou com sua médica e disse que não havia condições de repetir aquela condição física e emocional que teve no período de hipotiroidismo. Assim, sua médica sugeriu o uso do TSH recombinante. Coberta por seu plano de saúde, ele tomou a injeção do TSH recombinante e não teve nenhum evento adverso. Fez a radioiodoterapia e desde então faz acompanhamento anual com ultrassonografias e a visita ao endocrinologista. Depois disso, não teve nenhuma intercorrência e nenhuma recidiva.

Quando questionada sobre o tempo entre a injeção do TSH recombinante e a administração da radioiodoterapia, ela indicou que foi na sequência, um ou dois dias de diferença e reforçou que não sentiu eventos adversos.

O vídeo da 130ª Reunião Ordinária ou Extraordinária pode ser acessado [aqui](#).

17 RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos presentes na 130ª reunião ordinária da Conitec realizada no dia seis de junho de 2024, deliberaram, por unanimidade, que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação de hormônio estimulador da tireoide humano recombinante (rhTSH) para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicada à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno. Os membros do Comitê de Medicamentos consideraram que havia limitações no estudo de custo-efetividade e que a razão de custo-efetividade incremental apresentada foi superior ao limiar de custo-efetividade estabelecido para o SUS.

18 CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 35/2024 foi conduzida entre os dias 18 de junho de 2024 e 08 de julho de 2024. Cinco contribuições foram recebidas no período estipulado.

O formulário de contribuições é composto pelos seguintes tópicos: (1) Recomendação preliminar da Conitec; (2) Experiência com a tecnologia; (3) Experiência com outra tecnologia; (4) Evidências clínicas; (5) Estudos econômicos.

Incialmente, as características dos participantes foram quantificadas e agrupadas, em seguida as contribuições foram qualitativamente analisadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

Das cinco contribuições recebidas, todas foram contrárias à recomendação preliminar, sendo favoráveis a incorporação da tecnologia. Ainda, as contribuições foram submetidas por profissionais de saúde (n=3), interessado no tema (n=1) e por organização da Sociedade Civil (n=1). Outras características referentes às contribuições e aos participantes são apresentadas nas **Tabela 4** e **Tabela 5**, respectivamente.

Tabela 4. Características referentes as contribuições da consulta pública nº 35/2024.

Característica	Número absoluto	%
Tipo de contribuição		
Profissional de saúde	3	60%
Interessado no tema	1	20%
Organização da Sociedade Civil	1	20%
Como ficou sabendo		
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	1	20%
E-mail	1	20%
Site da CONITEC	2	40%
Outro meio	1	20%
Opinião sobre a recomendação preliminar		
Eu acho que deve ser incorporado no SUS	5	100%

Fonte: elaboração própria

Tabela 5. Características demográficas dos participantes da consulta pública nº 35/2024 que preencheram o formulário

Característica	Número absoluto	%
Sexo		
Mulher cisgênero, *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	3	60%
Homem cisgênero *identifica-se com o gênero que lhe foi atribuído ao nascer	2	40%
Cor ou etnia		
Branco	4	80%
Preto	1	20%
Faixa etária		
25 a 39	3	60%
40 a 59	1	20%
60 ou mais	1	20%
Regiões brasileiras		
Sudeste	5	100%

Fonte: elaboração própria

18.1 Considerações sobre a recomendação preliminar da Conitec

Os argumentos elencados pelos participantes para justificar a recomendação favorável a incorporação da tecnologia foram relacionados principalmente ao benefício atrelado ao uso da tecnologia em grupos específicos, como apresentado a seguir:

“É um medicamento básico para tratamento do câncer de tireoide, fundamental para o paciente, ainda mais sendo uma doença tão prevalente na população”

“Considero que deve ser disponibilizado para casos específicos.”

“O uso do rhTSH se acompanha de escores de qualidade de vida significativamente mais favoráveis, além de haver menor exposição corporal a radiação extra-tireoidiana. Estudos sugerem que a ART com rhTSH pode reduzir os potenciais riscos de malignidade induzidos pela radiação.”

“Medicamento apresenta benefícios para pacientes com câncer de tireoide e são submetidos a terapia ablativa com radioiodo”

18.2 Contribuições para o tópico experiência com as tecnologias

Três contribuições de profissionais de saúde relataram ter experiência com a tecnologia – TSH recombinante, destacando os seguintes efeitos positivos:

“Paciente tem um tratamento para o câncer mais eficaz”

“Em pacientes com CDT, é incrível como o TSH recombinante aumenta a captação de iodo radioativo e a própria produção de tireoglobulina, nos casos com doença residual, sem o inconveniente do hipotireoidismo.”

“Pacientes que precisam fazer uso da terapia ablativa com radioiodo para o Cancer de tireoide apresentam melhores desfechos em termos de qualidade de vida, absenteísmo, recuperação após o procedimento com o uso do TSH recombinante”

Enquanto para efeitos negativos foram elencados:

“Minha grande dificuldade é com a obtenção do TSH recombinante, uma vez que trabalho em um hospital público terciário, no qual os pacientes e o hospital não tem condições de adquirir tal medicação”

18.3 Contribuições para o tópico experiência com outras tecnologias

Apenas uma contribuição relatou ter experiência com outra tecnologia, como profissional de saúde.

“Pacientes que não fazem uso desta medicação, permanecem em hipotireoidismo mais tempo o que diminui a qualidade de vida e aumento o risco de recidiva do cancer de tireoide”

Este mesmo participante, argumentou o seguinte ponto como efeito negativo:

“Maior risco de recidiva devido ao hipotireoidismo para a realização da terapia ablativa com radioiodo”

18.4 Contribuições para o tópico evidências científicas

Para esta seção, foi enviada somente uma resposta. Nesta contribuição foi pontuada sobre a alta prevalência da condição clínica (carcinoma de tiroide), e sobre o manejo destes pacientes, enfatizando a tireoidectomia total associada à ablação dos remanescentes tireoidianos, com subsequente aumento do TSH com a suspensão de levotiroxina (T4) ou com TSH recombinante (rhTSH).

Em seguida, o contribuinte destacou que a terapia atual, que seria a indução do hipotireoidismo endógeno, pela interrupção do uso da levotiroxina, pode desencadear alterações físicas importantes e desconforto ao paciente, como demonstrado a seguir:

“Entretanto, o hipotireoidismo endógeno pode causar diversas alterações físicas e desconforto ao paciente. Ocorrem alterações no humor, déficits cognitivos e

desconforto físico. Em pacientes que possuem comorbidades, há o risco de complicações cardíacas, neurológicas, pulmonares e cérebro-vasculares. Sendo uma alternativa ao hipotireoidismo endógeno o uso do TSH recombinante humano.”

Ainda, o contribuinte abordou sobre a tecnologia avaliada, e os possíveis benefícios atrelados ao uso da tecnologia, como evidenciado nos trechos seguintes:

“Estruturalmente, a sequência de aminoácidos no rhTSH é a mesma da molécula do TSH. Entretanto, o TSH hipofisário contém ácido siálico e N-acetilgalactosamina nos seus resíduos glicoprotéicos, ao passo que o rhTSH apresenta apenas ácido siálico nos mesmos. A radioablação com a ajuda do rhTSH permite ao paciente ser mantido com T4, preservando qualidade de vida e evitando as eventuais complicações decorrentes do hipotireoidismo.

O uso do rhTSH se acompanha de escores de qualidade de vida significativamente mais favoráveis, além de haver menor exposição corporal a radiação extratireoidiana. Estudos sugerem que a ART com rhTSH pode reduzir os potenciais riscos de malignidade induzidos pela radiação. Contudo, o custo-benefício do uso do rhTSH para a ART é semelhante ao do hipotireoidismo prévio à ablação, tendo eficácia ablativa semelhante ao hipotireoidismo no preparo para a ART e um papel bem definido no seguimento do CDT. Mas a supressão do TSH, com doses suprafisiológicas de levotiroxina, recomendada no tratamento a longo prazo do CDT, reduz a taxa de recorrência e possivelmente a mortalidade a longo prazo.

O rhTSH se apresenta como alternativa para elevação do TSH sem que o paciente sofra com todos os sintomas do hipotireoidismo pré ablação, sendo menos agressivo que apenas a suspensão da levotiroxina. O medicamento em questão também se torna muito importante para o sucesso do tratamento para os casos de contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno. Em casos de recidiva ou metástase ainda não há estudos que comprovem a eficácia.”

18.5 Contribuições para o tópico estudos econômicos

Para esta seção, foi enviada somente uma resposta. O participante da consulta pública destacou que seria válido uma nova proposta financeira, como exemplificado a seguir:

“Apesar da eficácia entre os dois métodos ser o mesmo, ressalta-se a importância de uma nova proposta financeira, comparativo entre as duas tecnologias e

avaliação dos benefícios no controle dos sintomas do hipotireoidismo a que esses pacientes são sujeitos.”

18.6 Análises adicionais solicitadas pelo Comitê

Conforme solicitação do Comitê de Medicamentos da Conitec na 132ª Reunião Ordinária a Conitec, realizada em 07 de agosto de 2024, foram conduzidas análises econômicas adicionais, considerando apenas a população que, após tireoidectomia, é incompatível a indução do hipotireoidismo endógeno, sendo impossibilitada de realizar radioiodoterapia. Para isso foi realizada uma análise comparando a ablação com radioterapia (com TSH recombinante prévio) versus sem ablação com radioiodoterapia. A descrição do modelo é apresentada no quadro a seguir.

Quadro 13. Características do modelo de análise de custo-utilidade comparando ablação com radioiodoterapia vs sem ablação.

População-alvo	Adultos com CDT, que apresentam indicação de uso do iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno.
Perspectiva de análise	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	Ablação com radioiodoterapia (com TSH recombinante prévio)
Comparador	Sem ablação com radioiodoterapia
Horizonte temporal	<i>Lifetime</i> (30 anos)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	Não se aplica
Modelo escolhido	Markov
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.

A população elegível para esta AE foi composta por adultos com CDT (≥ 18 anos), que apresentam indicação de uso do iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno. Considerando que os pacientes elegíveis apresentam contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno, estes pacientes não podem realizar a ablação

atualmente. Assim, comparou-se a ablação com radioiodoterapia (com TSH recombinante prévio) versus sem ablação com radioiodoterapia.

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS) e o horizonte temporal foi de 30 anos, com ciclos anuais (estabelecido conforme faixa etária dos estudos incluídos no relatório¹⁵⁻²³ e conforme expectativa de vida da população brasileira)⁴⁶. Ainda, foi aplicada uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos, conforme recomendado pelas Diretrizes Metodológicas de AE do MS³⁰.

O desfecho avaliado para a efetividade da tecnologia foram anos de vida ajustado pela qualidade (QALY) estimados a partir da qualidade de vida (utilidade) e anos de vida (AV).

Foi construído um modelo de Markov com três estados de saúde, sendo estes: livre de recorrência, com recorrência e morte, conforme ilustrado na figura a seguir.

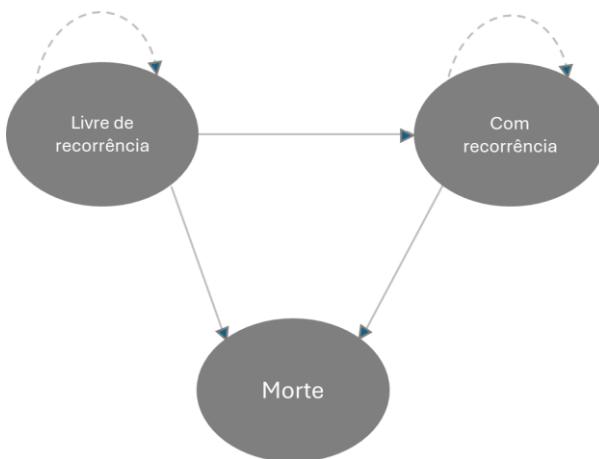


Figura 4. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.
Fonte: elaboração própria.

As probabilidades de transição e os valores de utilidade incluídos no modelo são apresentados na tabela a seguir.

Tabela 6. Parâmetros incluídos no modelo

Parâmetros	Valor	Referência
Utilidade Sem Recorrência	0,8530	Houten et al, 2020 ⁶⁶
Utilidade Com Recorrência	0,7450	Houten et al, 2020 ⁶⁶
Probabilidade sem Recorrência → Recorrência – TSH – 3 anos	0,0050	Dehbi et al, 2019 ⁶⁷
Probabilidade sem Recorrência → Recorrência – TSH – 5 anos	0,0042	Dehbi et al, 2019 ⁶⁷
Probabilidade sem Recorrência → Recorrência – TSH – 7 anos	0,0123	Dehbi et al, 2019 ⁶⁷
Risco relativo → recorrência - sem Tireoidectomia	0,6300	Sawka et al, 2004/2008 ^{68,69}
Probabilidade sem Recorrência → morte	0,0039	Sawka et al, 2004/2008 ^{68,69}
Probabilidade Recorrência → morte	0,0391	An et al, 2019 ⁷⁰

Fonte: elaboração própria

Com relação aos custos, foram incluídos somente custos médicos diretos, sendo estabelecido a composição do custo seguindo as recomendações do PCDT de CDT⁶, conforme apresentado na tabela a seguir. Os custos do procedimento de tireoidectomia com TSH recombinante e radioiodoterapia foram os mesmos incluídos e apresentados no **Apêndice 8**. Ainda para o braço comparador (paciente que foi submetido a tireoidectomia, porém após não realizou radioablação), foi incluído somente o custo da etapa pré-ablação.

Tabela 7. Custos incluídos no modelo

Parâmetros	Código	Valor	Referência
Livre de recorrência			
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2	R\$20,00	SIGTAP/PCDT vigente
Tireoglobulina	02.02.06.036-5	R\$30,70	SIGTAP/PCDT vigente
TSH	02.02.06.025-0	R\$17,92	SIGTAP/PCDT vigente
Ultrassonografia de tireoide	02.05.02.012-7	R\$48,40	SIGTAP/PCDT vigente
Recorrência			
Consulta médica em atenção especializada	03.01.01.007-2	R\$10,00	SIGTAP/ NICE
Hemograma	02.02.02.038-0	R\$4,11	SIGTAP/ NICE
Plaquetas	02.02.02.002-9	R\$2,73	SIGTAP/ NICE
TP	02.02.02.013-4	R\$5,77	SIGTAP/ NICE
KTTP	02.02.02.014-2	R\$2,73	SIGTAP/ NICE
Creatinina	02.02.01.031-7	R\$1,85	SIGTAP/ NICE
Albumina	02.02.01.061-9	R\$1,40	SIGTAP/ NICE
TGO	02.02.01.064-3	R\$2,01	SIGTAP/ NICE
TGP	02.02.01.065-1	R\$2,01	SIGTAP/ NICE
T4 Livre	02.02.06.038-1	R\$11,60	SIGTAP/ NICE
Tireoglobulina	02.02.06.036-5	R\$15,35	SIGTAP/ NICE
TSH	02.02.06.025-0	R\$8,96	SIGTAP/ NICE
Cintilografia óssea	02.08.03.004-2	R\$338,70	SIGTAP/ NICE
Tomografia computadorizada	02.06.01.005-2	R\$86,75	SIGTAP/ NICE
Dosagem de cálcio	02.02.01.021-0	R\$1,85	SIGTAP/ NICE
Ultrassonografia de tireoide	02.05.02.012-7	R\$24,20	SIGTAP/ NICE

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ^aConsultas realizadas em novembro de 2023. ^b A proporção de exames foi estabelecida com o estudo do NICE⁷¹.

Em geral, a combinação de TSH recombinante com a ablação com radioiodoterapia demonstrou ser dominante em relação a não realização da ablação, isto é, está relacionado a menor custo e melhor benefício clínico conforme demonstrado na tabela a seguir. Este resultado está atrelado principalmente a diferença estatisticamente significativa entre os braços de ter recorrência^{68,69}.

Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade.

Estratégia	Custo (R\$)	AV ganho		QALY ganho	
		Efetividade	RCEI	Efetividade	RCEI
Sem ablação com radioiodoterapia	R\$ 26.940,93	9,55257	Dominante	10,56828	Dominante
Ablação com radioiodoterapia (com TSH recombinante prévio)	R\$ 25.061,74	9,69480		10,82843	
Diferença	-R\$ 1.878,19	0,142		0,260	

Fonte: elaboração própria.

Legenda: AV: anos de vida ganho; QALY, ano de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-utilidade incremental.

Ainda, na análise de sensibilidade probabilística, nota-se que a maioria das simulações evidenciam que o rhTSH com a ablação apresenta maior benefício clínico. Contudo, a diferença de custo variou entre -R\$37.134 a R\$ 6.326, ainda assim estando o valor dentro do limiar estabelecido pela Conitec. Adicionalmente, a análise determinística demonstrou que a aplicação do fator de correção e o risco relativo de recorrência são os parâmetros que mais impactam no modelo econômico.

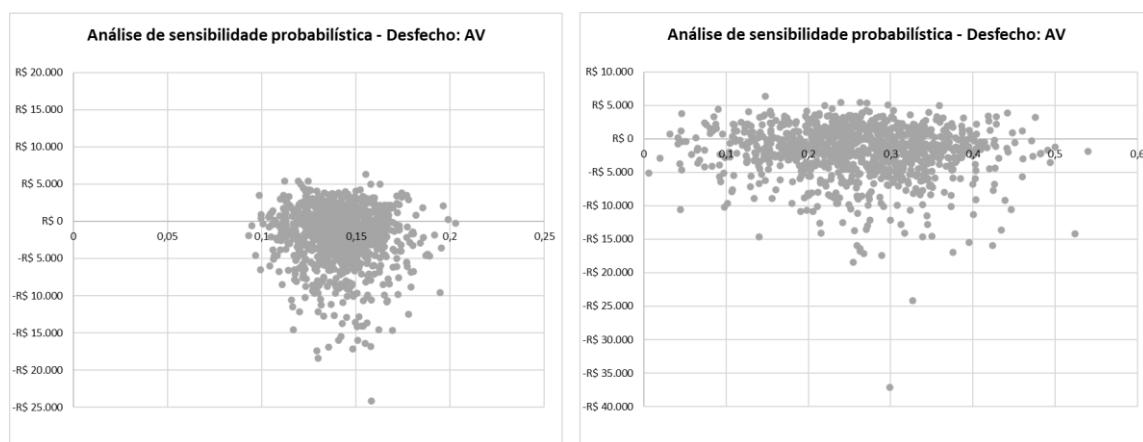


Figura 5. Análise de sensibilidade probabilística de nova análise de custo-efetividade.

Fonte: elaboração própria

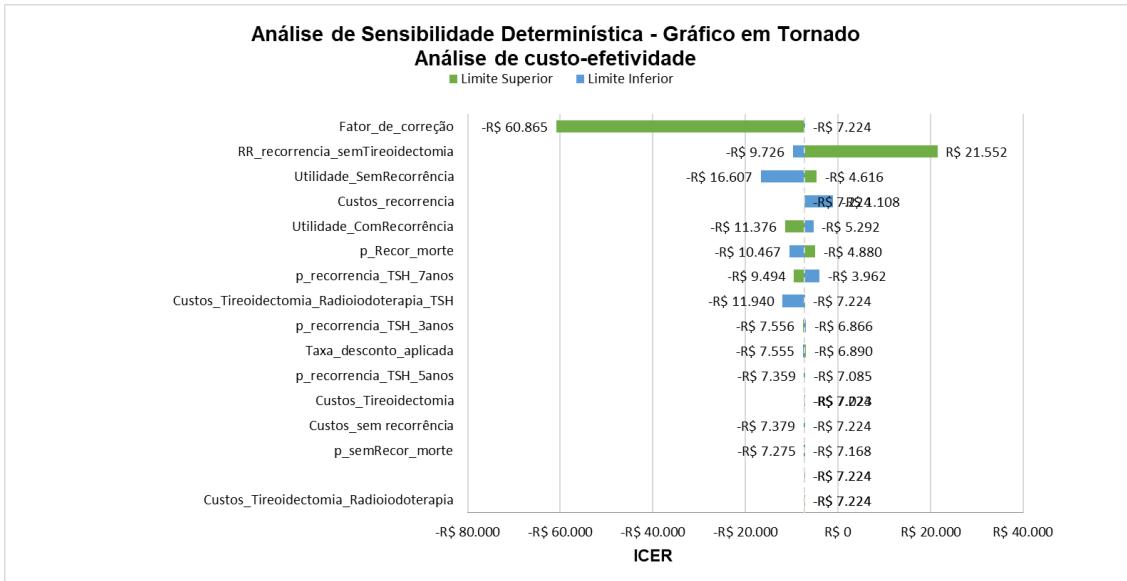


Figura 6. Diagrama de tornado da nova análise de custo-efetividade.

Fonte: elaboração própria.

Para a análise de impacto orçamentário, inicialmente estimou-se o número de pacientes elegíveis. Para isso, foi utilizada a demanda aferida combina à epidemiológica, em que, primeiramente foram extraídos via Tabwin, o número de pacientes submetidos à tireoidectomia (0402010035 e 0402010043), dentre os anos de 2020 a 2023. Em seguida, estimamos que 6% destes apresentam contra-indicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno⁷². Ainda a projeção de pacientes para os anos de 2025 a 2029 foi estabelecida conforme projeção crescimento da população do IBGE. O número de pacientes elegíveis é apresentado no quadro a seguir.

Quadro 14. População calculado para a nova análise de impacto orçamentário.

Ano	2025	2026	2027	2028	2029	Referência
Pacientes que realizaram tireoidectomia	1.936	2.173	2.400	2.615	2.819	DATASUS
Pacientes que realizaram tireoidectomia/sem ablação	116	130	144	157	169	Schwengber et al, 2020

Fonte: elaboração própria.

O cenário atual, considera que todos os pacientes elegíveis estão realizando tireoidectomia sem ablação com radioiodoterapia. Já o cenário alternativo 1, foi estimada uma taxa de difusão conservadora de 10% a 50%, tendo um aumento de 10% ao ano, enquanto no cenário alternativo 2 estimou-se uma taxa de difusão de 20% por ano, variando de 20% a 100% do ano 1 a 5, respectivamente.

Ainda, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS), o horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS,

foi incluído somente o custo das tecnologias avaliadas (tireoidectomia sem ablação – comparador vs tireoidectomia seguida de radioiodoterapia). Os custos estão apresentados detalhadamente no **Apêndice 8**.

Conforme demonstrado na tabela a seguir, ao considerar o cálculo da população elegível, observa-se que uma possível incorporação do rhTSH no SUS geraria um incremento total em cinco anos de R\$ 1,3 milhões e R\$ 2,7 milhões com um *market share* variando entre 10% e 50% e entre 20% e 100%, respectivamente.

Tabela 9. Resultado do Impacto Orçamentário.

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
<i>Market share (10% a 50%)</i>						
Cenário atual	30.332,37	34.050,45	37.598,91	40.973,32	44.172,13	187.127,19
Cenário alternativo 1	98.553,50	187.217,50	291.292,20	409.588,78	540.914,08	1.527.566,07
Impacto orçamentário	68.221,12	153.167,05	253.693,29	368.615,47	496.741,95	1.340.438,88
<i>Market share (20% a 100%)</i>						
Cenário atual	30.332,37	34.050,45	37.598,91	40.973,32	44.172,13	187.127,19
Cenário alternativo 2	166.774,62	340.384,55	544.985,49	778.204,25	1.037.656,03	2.868.004,95
Impacto orçamentário	136.442,25	306.334,10	507.386,58	737.230,93	993.483,90	2.680.877,76

Fonte: elaboração própria.

19 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

Os membros do Comitê de Medicamentos da Conitec, em sua 133ª Reunião Ordinária, no dia 04 de setembro de 2024, deliberaram, por unanimidade, recomendar a incorporação do TSH recombinante para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado da tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno. Assim, foi assinado o Registro de Deliberação nº 929/2024. A recomendação favorável se deu em função da melhor efetividade e maior vantagem econômica associada à estratégia de combinação de TSH recombinante com a ablação com radioiodoterapia em relação a não realização da ablação.

20. DECISÃO

PORTARIA SECTICS/MS Nº 43, DE 4 DE OUTUBRO DE 2024

Torna pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde- SUS, o hormônio estimulador da tireoide humano recombinante (rhTSH) para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicção à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Ref.: 25000.059395/2024-63

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 Incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, o hormônio estimulador da tireoide humano recombinante (rhTSH) para o tratamento de pacientes com diagnóstico de carcinoma diferenciado de tireoide com indicação de iodo radioativo e contraindicção à indução de hipotireoidismo endógeno ou incapacidade de produção do TSH endógeno, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto nº 7.646, 21 de dezembro de 2011, as áreas técnicas terão o prazo máximo de 180 (cento e oitenta) dias para efetivar a oferta no SUS.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - 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. Em: Randolph GW, organizador. *Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands (Third Edition)* [Internet]. Elsevier; 2021. p. 174-180.e2. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978032366127000017X>
3. Agate L, Lorusso L, Elisei R. New and old knowledge on differentiated thyroid cancer epidemiology and risk factors. *J Endocrinol Invest.* 27 de setembro de 2012;35:3–9.
4. Olson E, Wintheiser G, Wolfe KM, Droessler J, Silberstein PT. Epidemiology of thyroid cancer: a review of the National Cancer Database, 2000–2013. *Cureus.* 2019;11(2).
5. Schlumberger M, Leboulleux S. Current practice in patients with differentiated thyroid cancer. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2021;17(3):176–88. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00448-z>
6. MS. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Carcinoma Diferenciado da Tireoide. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2014/carcinoma-diferenciado-da-tireoide-pcdt.pdf>. 2014.
7. 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. Avram AM, Giovanella L, Greenspan B, Lawson SA, Luster M, Van Nostrand D, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for nuclear medicine evaluation and therapy of differentiated thyroid cancer: abbreviated version. *Soc Nuclear Med*; 2022.
9. Chung JK, Kim HW, Youn H, Cheon GJ. Sodium iodide symporter (NIS) in the management of patients with thyroid carcinoma. *Nucl Med Mol Imaging.* 2018;52:325–6.
10. Pacini F, Castagna MG. Diagnostic and therapeutic use of recombinant human TSH (rhTSH) in differentiated thyroid cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2008;22(6):1009–21. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521690X08001115>
11. Sanofi-Genzyme. THYROGEN® (alfatirotropina). <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
13. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
14. Fu H, Ma C, Tang L, Wu F, Liu B, Wang H. Recombinant human thyrotropin versus thyroid hormone withdrawal in radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2014/05/23. 2015;59(1):121–8.
15. Chianelli M, Todino V, Graziano FM, Panunzi C, Pace D, Guglielmi R, et al. Low-activity (2.0 GBq; 54 mCi) radioiodine post-surgical remnant ablation in thyroid cancer: comparison between hormone withdrawal and use of rhTSH in low-risk patients. *Eur J Endocrinol.* 2009;160(3):431–6.
16. Emmanouilidis N, Müller JA, Jäger MD, Kaaden S, Helfritz FA, Güner Z, et al. Surgery and radioablation therapy combined: introducing a 1-week-condensed procedure bonding

- total thyroidectomy and radioablation therapy with recombinant human TSH. *Eur J Endocrinol.* 2009;161(5):763–9.
17. Emmanouilidis N, Schrem H, Winkler M, Klempnauer J, Scheumann GFW. Long-term results after treatment of very low-, low-, and high-risk thyroid cancers in a combined setting of thyroidectomy and radio ablation therapy in euthyroidism. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2013;2013. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L369453593&from=export> http://dx.doi.org/10.1155/2013/769473
18. Lee J, Yun MJ, Nam KH, Chung WY, Soh EY, Park CS. Quality of life and effectiveness comparisons of thyroxine withdrawal, triiodothyronine withdrawal, and recombinant thyroid-stimulating hormone administration for low-dose radioiodine remnant ablation of differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2010;20(2):173–9.
19. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1674–85.
20. Nygaard B, Bastholt L, Bennedbæk FN, Klausen TW, Bentzen J. A placebo-controlled, blinded and randomised study on the effects of recombinant human thyrotropin on quality of life in the treatment of thyroid cancer. *Eur Thyroid J* [Internet]. 2013;2(3):195–202. Disponível em: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L603882566&from=export> http://dx.doi.org/10.1159/000354803
21. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, De, reis D, Zerdoud S, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(18):1663–73.
22. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, Baumstarck-Barrau K, Fortanier C, Farman-Ara B, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation (RRA) with recombinant human TSH (rhTSH): a randomized controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):115–23.
23. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, Driedger A, Luster M, Kloos RT, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):926–32.
24. Pak K, Cheon GJ, Kang KW, Kim SJ, Kim IJ, Kim EE, et al. The effectiveness of recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal prior to radioiodine remnant ablation in thyroid cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Korean Med Sci.* 2014;29(6):811–7.
25. Tu J, Wang S, Huo Z, Lin Y, Li X, Wang S. Recombinant human thyrotropin-aided versus thyroid hormone withdrawal-aided radioiodine treatment for differentiated thyroid cancer after total thyroidectomy: a meta-analysis. *Radiother Oncol.* 2014;110(1):25–30.
26. Ma C, Xie J, Liu W, Wang G, Zuo S, Wang X, et al. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) aided radioiodine treatment for residual or metastatic differentiated thyroid cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;2010(11):Cd008302.
27. Xu G, Wu T, Ge L, Li W. A Systematic Review of Adjuvant Interventions for Radioiodine in Patients with Thyroid Cancer. *Oncol Res Treat.* 2015;38(7):368–72.
28. Borget I, Bonastre J, Catargi B, Dé, réis D, Zerdoud S, et al. Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(26):2885–92.

29. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up results of a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018/05/29. 2018;6(8):618–26.
30. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2^a edição. Brasília; 2014.
31. Sohn SY, Jang HW, Cho YY, Kim SW, Chung JH. Economic evaluation of recombinant human thyroid stimulating hormone stimulation vs. thyroid hormone withdrawal prior to radioiodine ablation for thyroid cancer: The Korean perspective. *Endocrinology and Metabolism.* 2015;30(4):531–42.
32. Vallejo JA, Muros MA. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer treatment in Spanish hospitals. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular (English Edition).* novembro de 2017;36(6):362–70.
33. NICE. Thyroid cancer: assessment and management Cost-utility analysis: recombinant human thyroid stimulating hormone (rhTSH) versus thyroid hormone withdrawal in people in preparation of Radioactive Iodine Ablation (RAI). <https://www.nice.org.uk/guidance/ng230/evidence/thyroid-stimulating-hormone-economic-analysis-pdf-11317255165>. 2022.
34. Wang TS, Cheung K, Mehta P, Roman SA, Walker HD, Sosa JA. To stimulate or withdraw? A cost-utility analysis of recombinant human thyrotropin versus thyroxine withdrawal for radioiodine ablation in patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the United States. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2010;95(4):1672–80.
35. Mernagh P, Suebwongpat A, Silverberg J, Weston A. Cost-effectiveness of using recombinant human thyroid-stimulating hormone before radioiodine ablation for thyroid cancer: The Canadian perspective. *Value in Health.* 2010;13(2):180–7.
36. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes [Internet].* 1º de dezembro de 2021 [citado 29 de novembro de 2022];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
37. McNamara S, Schneider PP, Love-Koh J, Doran T, Gutacker N. Quality-Adjusted Life Expectancy Norms for the English Population. *Value in Health [Internet].* 1º de fevereiro de 2023;26(2):163–9. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2022.07.005>
38. MS. DIRETRIZ METODOLÓGICA: Estudos de Microcusteio Aplicados a Avaliação Econômica em Saúde. Brasília, Brasil: Ministério da Saúde. 2020;
39. IBGE. PNS - Pesquisa Nacional de Saúde 2019 Tabelas - . <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pns/pns-2019>. 2019.
40. IBGE. Percentis do peso das pessoas de 15 anos ou mais de idade, por sexo e grupo de idade. <https://sidra.ibge.gov.br/tabela/8172>.
41. Merck S/A. Levotiroxina sódica Merck S/A Bula para o profissional de saúde. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>.
42. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [citado 30 de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
43. MS. Relatório uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde. 2022;

44. 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.
45. SIGTAP - Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>
46. IBGE. Panorama do Censo 2022. <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. 2022.
47. INCA. Câncer de tireoide. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/tireoide#:~:text=Os%20carcinomas%20diferenciados%20s%C3%A3o%20os,tamb%C3%A9m%20cerca%20de%2010%25>). 2022.
48. Haddad RI, Nasr C, Bischoff L, Busaidy NL, Byrd D, Callender G, et al. NCCN Guidelines Insights: Thyroid Carcinoma, Version 2.2018. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2018;16(12):1429–40. Disponível em: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/16/12/article-p1429.xml>
49. Orosco RK, Hussain T, Noel JE, Chang DC, Dosiou C, Mittra E, et al. Radioactive iodine in differentiated thyroid cancer: a national database perspective. *Endocr Relat Cancer*. 2019;26(10):795–802.
50. Borges AK da M, Ferreira JD, Koifman S, Koifman RJ. Câncer de tireoide no Brasil: estudo descritivo dos casos informados pelos registros hospitalares de câncer, 2000-2016. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2020;29:e2019503.
51. NICE. Thyroid cancer: assessment and management. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng230/resources/thyroid-cancer-assessment-and-management-pdf-6614389414853>. 2022.
52. PBAC. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee . <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/participants/pbac>.
53. NATIONAL CANCER INSTITUTE. Division of Cancer Treatment & Diagnosis. Cancer Therapy Evaluation Program. [Internet]. Disponível em: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm
54. Ware Jr. JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992/06/11. 1992;30(6):473–83.
55. U.S. Valuation of the EuroQol EQ-5 Health States. Research Initiative in Clinical Economics [Internet]. Vol. February 2005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; Disponível em: <https://archive.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/resources/rice/EQ5Dproj.html>
56. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. 2016/12/07. 2016;5(1):210.
57. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 22 de junho de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
58. 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. *bmj*. 2019;366.
59. 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*. 2017;358.
60. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochwerg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1º de janeiro de 2018 [citado 25 de

- junho de 2023];93:36–44. Disponível em: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435617310752/fulltext>
61. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 24 de setembro de 2014 [citado 25 de junho de 2023];349. Disponível em: <https://www.bmjjournals.org/content/349/bmj.g5630>
62. Yepes-Nuñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 1º de novembro de 2019 [citado 25 de junho de 2023];115:1–13. Disponível em: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435618303172/fulltext>
63. Schwengber WK, Mota LM, Nava CF, Rodrigues JAP, Zanella AB, Kuchenbecker RDS, et al. Patterns of radioiodine use for differentiated thyroid carcinoma in Brazil: insights and a call for action from a 20-year database. *Arch Endocrinol Metab*. 2020;64:824–32.
64. IPEA. Retrato dos rendimentos do trabalho – resultados da PNAD Contínua do terceiro trimestre de 2023. Disponível em: https://www.ipea.gov.br/cartadeconjuntura/wp-content/uploads/2023/12/231215_cc_61_nota_23_rendimentos.pdf. 2023.
65. Borget I, Corone C, Nocaudie M, Allyn M, Iacobelli S, Schlumberger M, et al. Sick leave for follow-up control in thyroid cancer patients: comparison between stimulation with Thyrogen and thyroid hormone withdrawal. *Eur J Endocrinol* [Internet]. 1º de maio de 2007;156(5):531–8. Disponível em: <https://doi.org/10.1530/EJE-06-0724>
66. Houten, R., Fleeman, N., Kotas, E., Boland, A., Lambe, T., & Duarte, R. (2021). A systematic review of health state utility values for thyroid cancer. In *Quality of Life Research* (Vol. 30, Issue 3). <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02676-2>
67. Dehbi, H. M., Mallick, U., Wadsley, J., Newbold, K., Harmer, C., & Hackshaw, A. (2019). Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*, 7(1). [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30306-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30306-1)
68. Sawka, A. M., Brierley, J. D., Tsang, R. W., Thabane, L., Rotstein, L., Gafni, A., Straus, S., & Goldstein, D. P. (2008). An Updated Systematic Review and Commentary Examining the Effectiveness of Radioactive Iodine Remnant Ablation in Well-Differentiated Thyroid Cancer. In *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* (Vol. 37, Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2008.02.007>
69. Sawka, A. M., Thephamongkhon, K., Brouwers, M., Thabane, L., Browman, G., & Gerstein, H. C. (2004). A systematic review and metaanalysis of the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for well-differentiated thyroid cancer. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 89, Issue 8). <https://doi.org/10.1210/jc.2003-031167>
70. An, N. H. K., Thao, V. T. P., Nam, V. K., & Quoc Thinh, D. H. (2019). Investigation of Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma at Hochiminh City Oncology Hospital. *Annals of Oncology*, 30. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz343.029>
71. NICE. Lenvatinib and sorafenib for treating differentiated thyroid cancer after radioactive iodine. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta535>. 2018.
72. Schwengber, W. K., Mota, L. M., Nava, C. F., Rodrigues, J. A. P., Zanella, A. B., Kuchenbecker, R. D. S., Scheffel, R. S., Maia, A. L., & Dora, J. M. (2020). Patterns of radioiodine use for differentiated thyroid carcinoma in Brazil: insights and a call for action from a 20-year database. *Archives of Endocrinology and Metabolism*, 64, 824–832.

Lista de figuras dos apêndices

FIGURA A1. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	30
FIGURA A2. META-ANÁLISE DA TAXA DE ABLAÇÃO BEM-SUCEDIDA.....	40
FIGURA A3. GRÁFICO DE DISPERSÃO DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE - QALY) PARA A ANÁLISE 1 (PERSPECTIVA: SUS).	51
FIGURA A4. CURVA DE ACEITABILIDADE (DESFECHO: ANOS DE VIDA AJUSTADO A QUALIDADE – QALY) PARA A ANÁLISE 1 (PERSPECTIVA: SUS).	51
FIGURA A5. DIAGRAMA DE TORNADO (DESFECHO: QALY GANHO) PARA A ANÁLISE 1 (PERSPECTIVA: SUS).....	52
FIGURA A6. RESULTADOS PARA A ESTIMATIVA DO PREÇO DA TECNOLOGIA PARA ALCANÇAR O LIMIAR DE RCEI, NA PERSPECTIVA DO SUS.	53
FIGURA A7. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A ANÁLISE A (PERSPECTIVA: SUS, CENÁRIO PROPOSTO: 10 A 50%, CUSTOS: DIRETOS).	56
FIGURA A8. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DETERMINÍSTICA PARA O VALOR ACUMULADO EM CINCO ANOS PARA A ANÁLISE B (PERSPECTIVA: SUS, CENÁRIO PROPOSTO: 10 A 50%, CUSTOS: SOMENTE DA TECNOLOGIA).	57

Lista de quadros dos apêndices

QUADRO A1. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA PUBMED.....	32
QUADRO A2. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA EMBASE.....	32
QUADRO A3. ESTRATÉGIA DE BUSCA NA PLATAFORMA COCHRANE LIBRARY	33
QUADRO A4. CARACTERIZAÇÃO DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS SELECIONADOS PELA BUSCA ESTRUTURADA DESCritos EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	33
QUADRO A5. AVALIAÇÃO DO RISCO DE VIÉS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, SEGUNDO DESFECHOS AVALIADOS.	35
QUADRO A6. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	38
QUADRO A7. RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS PARA O DESFECHO QUALIDADE DE VIDA, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	42
QUADRO A8. EVENTOS ADVERSOS GERAIS E GRAVES DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS INCLUÍDOS, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	45

Lista de tabelas dos apêndices

TABELA A1. CARACTERIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES INCLUÍDOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	33
TABELA A2. CARACTERIZAÇÃO DAS REVISÕES SISTEMÁTICAS INCLUÍDAS, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	34
TABELA A3. RESULTADOS DOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS PARA O DESFECHO TAXA DE ABLAÇÃO BEM-SUCEDIDA, EM ORDEM CRESCENTE DE PUBLICAÇÃO.....	39
TABELA A4. CUSTOS DIRETOS DAS ANÁLISES ECONÔMICA E DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	48
TABELA A6. VALORES DE UTILIDADE UTILIZADOS OBTIDOS NA META-ANÁLISE CONDUZIDA PELO NICE, 2022 E UTILIZADOS NO MODELO.....	50

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por adultos com CDT que apresentam indicação de uso do iodo radioativo e contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão da levotiroxina) ou incapacidade de produção de TSH endógeno.

Intervenção

A intervenção avaliada neste PTC é o TSH recombinante (rhTSH).

Comparadores

O comparador avaliado neste PTC é a indução do hipotireoidismo endógeno, realizada por meio da suspensão de levotiroxina. Entende-se que apesar da população ser aquela com contraindicação à indução de hipotireoidismo endógeno, a ausência de tratamento (ou manutenção da levotiroxina) não é uma alternativa clinicamente plausível, uma vez que sem a indução do hipotireoidismo endógeno o paciente não pode realizar a ablação. Neste contexto, indivíduos com indicação à indução de hipotireoidismo endógeno e que têm baixa tolerância à suspensão da levotiroxina devem interromper determinadas atividades de vida diárias, tais como laborais ou condução de veículos, durante as semanas de hipotireoidismo endógeno.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos relativos à eficácia clínica, eficácia humanística e segurança especificados a seguir:

Primários (críticos):

- Taxa de ablação bem-sucedida: definida por alguns estudos como nenhuma captação visível ou, se visível, menos de 0,1%, em uma varredura de corpo inteiro e/ou com tireoglobulina sérica $\leq 1 \text{ ng/mL}$ ou $<2 \text{ ng/mL}$ ²⁴.
- 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*⁵³.

- Qualidade de vida: qualidade de vida relacionada à saúde, avaliada por ferramentas validadas (eg. SF-36 e EuroQol)^{54,55}.

Secundário (importante):

- Número de pacientes com eventos adversos gerais: eventos adversos de qualquer grau avaliados segundo *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*⁵³.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e sintetizados no presente PTC. 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, 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

Termos de busca e bases de dados

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 outras duas tecnologias para a mesma doença (sorafenibe e lenvatinibe), as quais serão exploradas em outro relatório de

recomendação. 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]	7",677
#2	"Thyrot"opin Alfa" [MH] OR "Recombinant"Human TSH" "TIAB] OR "Recombinant human t"yrotropin" "TIAB] OR "TSH, Recombi"ant Human" [TIAB] OR rhTSH "TIAB] "R "rh TSH" [TIAB] OR Thyrogen 32ormônio32mlenvatinib [Supplementary Co32ormônio32mlenvatinib [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 s32ormônioic 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'neop'asm*' OR 'thyr'id cance"/exp OR 'thyr'id c'ncer' OR 'thyroi' ade'oma*' OR 'cancer of t'e thyroi"/exp OR 'cancer of t'e th'roid' OR 'cancer 'f 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 Th32ormônio32mlenvatinib OR Lenvima OR E7080 OR Sorafenib OR Nexavar:ab,ti)	43,895
32orm ôn#4	[embase]/32ormônT ([embase]/lim AND [medline]/lim)	11,987,277
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	703

#6* #' AND #6'('artic'e'/it OR 'articl' in pre's'/it O' 'chapt'r'/it OR 'editori'l'/it 'R 'lett'r'/it 'R 'revi'w'/it OR 'sh'rt surv'y'/it OR 'tombstone'/it)

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 Th33ormônio33mlenvatinib 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

Os registros obtidos nas bases de dados foram importados para o Endnote®, onde as duplicatas foram identificadas e removidas. Os registros sem duplicatas foram importados na plataforma Rayyan⁵⁶, os quais foram selecionados por um único avaliador, sendo consultado um segundo em caso de dúvidas, tanto na triagem (leitura de títulos e resumos), quanto na fase de elegibilidade (leitura de textos na íntegra).

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *Clinical Trials*⁵⁷ foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

A extração de dados foi realizada por um único avaliador, usando planilhas padronizadas do software Microsoft Office Excel®. Os seguintes dados foram extraídos de artigos, protocolos e materiais suplementares ECR:

17) i) Características dos estudos e intervenções: número no ClinicalTrials (NCT), países, número de centros e período do estudo;

ii) Características dos participantes: idade média ou mediana, número de participantes total, dias da tireoidectomia até a randomização e tempo de suspensão da levotiroxina no grupo comparador;

iii) Resultados: para o desfecho de qualidade de vida: média dos escores dos instrumentos utilizados com desvio-padrão e valor de p; para os desfechos dicotômicos (i.e., taxa de ablação bem-sucedida, número de pacientes com eventos adversos gerais e graves): número de participantes com evento, número de participantes total avaliados

por alternativa comparada e parâmetros estatísticos, quando disponível (i.e., IC ou valor de p).

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

- 17) i) Características gerais do estudo: ano de publicação, tipo de meta-análise realizada, abrangência e número de estudos incluídos;
- ii) Resultados de eficácia e segurança: medidas de efeito com seus respectivos intervalos de confiança.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação do risco de viés dos ECR foi utilizada a *ferramenta Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials* (RoB 2.0)⁵⁸. A avaliação foi feita por estudo e por desfecho. Paralelamente, as revisões sistemáticas tiveram a qualidade metodológica avaliada pela ferramenta AMSTAR-2 (*A MeASurement Tool to Assess systematic Reviews version 2*)⁵⁹.

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 foram agrupados por desfechos de interesse e medidas de efeito foram calculadas sempre que possível (i.e., risco relativo (RR) e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), https://www.medcalc.org/calc/relative_risk.php). Adicionalmente, os valores de p foram calculados caso o estudo não trouxesse esta informação. Para avaliação da heterogeneidade, metodologias informais foram utilizadas considerando a inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores de efeito (características dos participantes).

Síntese e representação das revisões sistemáticas: como mencionado no item 5.2, foram incluídas as revisões sistemáticas que cumpriram os critérios de elegibilidade relativos à população, intervenção, comparador e desfechos. Entretanto, para aumentar a objetividade e clareza deste PTC, apenas as revisões sistemáticas atualizadas, considerando a inclusão de todos os estudos primários identificados neste PTC, bem como avaliadas com qualidade metodológica MODERADA ou ALTA pela ferramenta AMSTAR-2 poderiam ter os seus resultados sintetizados e analisados. Na possibilidade de RS atualizada com qualidade moderada ou alta não serem identificadas para determinadas desfechos, foi considerada a síntese e análise dos dados dos ECR, por meio

do agrupamento a partir de meta-análises diretas, conforme detalhado a seguir. Os dados foram representados de maneira descritiva.

Meta-análises diretas: a ferramenta *Review Manager* versão 5.4 da colaboração Cochrane foi utilizada para a condução de meta-análises diretas. O desfecho empregado para a condução desta análise foi taxa de ablação bem-sucedida, cujo medida de efeito empregada foi risco relativo (RR) e valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos. Além disso, considerando ainda a existência de heterogeneidade entre os estudos selecionados, foi empregado o modelo de efeitos randômicos. O método estatístico optado foi o inverso da variância e a heterogeneidade entre os estudos foi avaliada por meio da estatística I^2 . Assumiu-se elevada heterogeneidade os valores de I^2 maiores que 50%.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises em rede, conforme recomendado pelo GRADE *Working Group*⁶⁰⁻⁶². Foram consideradas as características metodológicas e os resultados provenientes dos estudos incluídos para avaliação da qualidade dos desfechos primários: taxa de ablação bem-sucedida, qualidade de vida e eventos adversos graves.

Foram considerados os ECR para a avaliação da qualidade de vida e eventos adversos graves, uma vez que as revisões sistemáticas não trouxeram estes desfechos. Por sua vez, para taxa de ablação bem-sucedida, considerou-se a meta-análise de Pak, 2014, por representar a revisão sistemática mais atual com melhor qualidade metodológica²⁴.

Por fim, os 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, inconsistência, evidência indireta e imprecisão).

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros

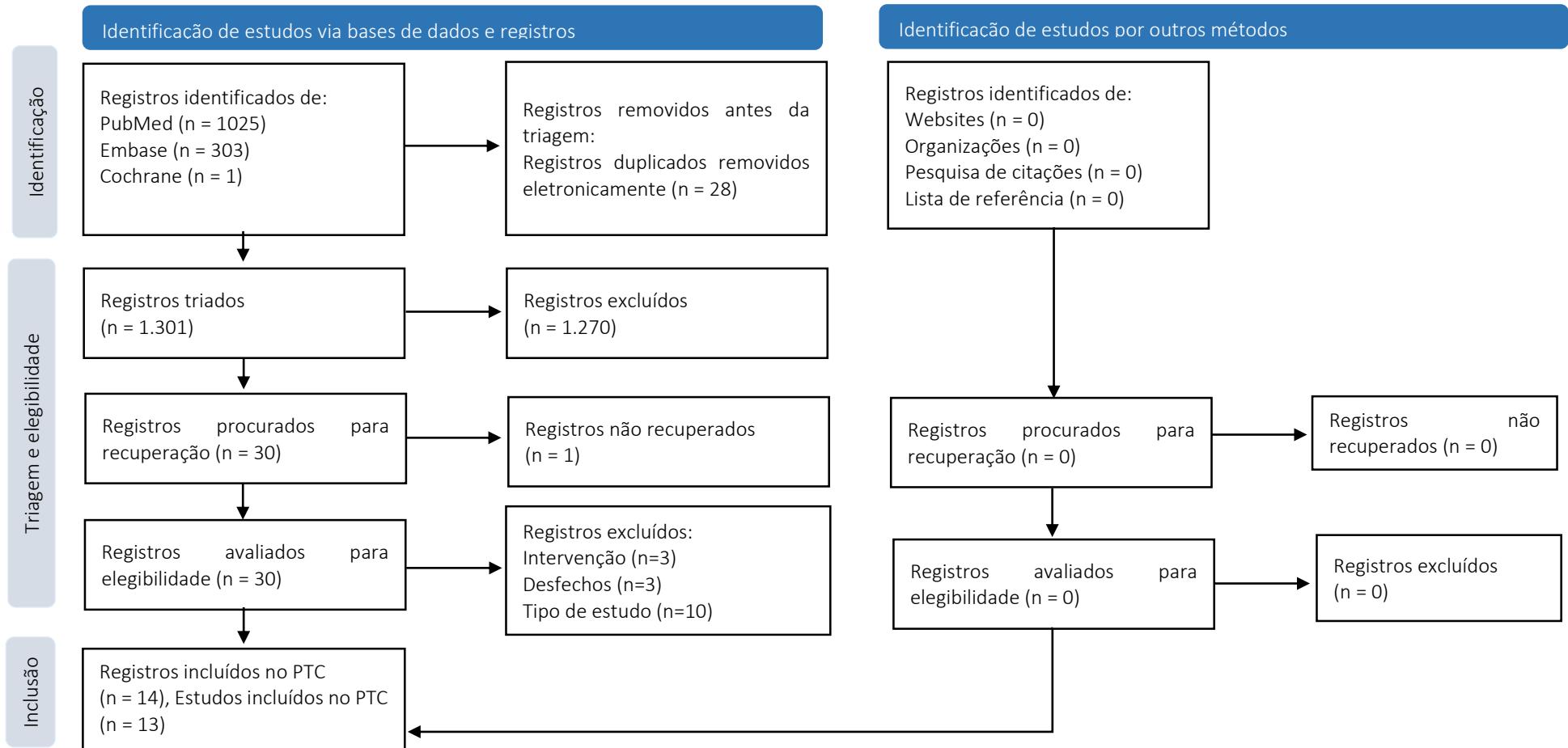


Figura A1. Fluxograma de seleção dos estudos.

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

Justificativa para a exclusão dos estudos lidos na íntegra

Excluído por desenho de intervenção (n = 3)

1. Golger A, Fridman TR, Eski S, Witterick IJ, Freeman JL, Walfish PG. Three-week thyroxine withdrawal thyroglobulin stimulation screening test to detect low-risk residual/recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Journal of endocrinological investigation*. 2003;26(10):1023-31.
2. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Ladenson PW, Sherman SI, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 1999;84(11):3877-85.
3. Ma C, Tang L, Fu H, Li J, Wang H. rhTSH-aided low-activity versus high-activity regimens of radioiodine in residual ablation for differentiated thyroid cancer: a meta-analysis. *Nuclear medicine communications*. 2013;34(12):1150-6.

Excluído por desfecho inelegível (n = 3)

1. Frigo A, Dardano A, Danese E, Davì MV, Moghetti P, Colato C, et al. Chromosome translocation frequency after radioiodine thyroid remnant ablation: a comparison between recombinant human thyrotropin stimulation and prolonged levothyroxine withdrawal. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(9):3472-6.
2. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, Thomas SR, Pacini F, Ceccarelli C, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer: procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2006;47(4):648-54.
3. Schlumberger M, Leboulleux S, Catargi B, Deandreis D, Zerdoud S, Bardet S, et al. Outcome after ablation in patients with low-risk thyroid cancer (ESTIMABL1): 5-year follow-up res31ormônio31mrandomised, phase 3, equivalence trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2018;6(8):618-26.

Excluído por tipo de estudo (n = 10)

1. An YS, Lee J, Kim HK, Lee SJ, Yoon JK. Effect of withdrawal of thyroid hormones versus administration of recombinant human thyroid-stimulating hormone on renal function in thyroid cancer patients. *Scientific reports*. 2023;13(1):206.
2. Barbaro D, Boni G, Meucci G, Simi U, Lapi P, Orsini P, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone is effective for radioiodine ablation of post-surgical thyroid remnants. *Nuclear medicine communications*. 2006;27(8):627-32.

3. Bombardieri E, Seregni E, Villano C, Aliberti G, Mattavelli F. Recombinant human thyrotropin (rhTSH) in the follow-up and treatment of patients with thyroid cancer. *Tumori.* 2003;89(5):533-6.
4. Giovanella L, Garo ML, Campenní A, Petranović Ovčariček P, Görges R. Thyroid Hormone Withdrawal versus Recombinant Human TSH as Preparation for I-131 Therapy in Patients with Metastatic Thyroid Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers.* 2023;15(9).
5. Ladenson PW, Braverman LE, Mazzaferri EL, Brucker-Davis F, Cooper DS, Garber JR, et al. Comparison of administration of recombinant human thyrotropin with withdrawal of thyroid hormone for radioactive iodine scanning in patients with thyroid carcinoma. *The New England journal of medicine.* 1997;337(13):888-96.
6. Pitoia F, Tamer EE, Schere DB, Passerieu M, Bruno OD, Niepomniszcze H. Usefulness of recombinant human TSH aided radioiodine doses administered in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Medicina.* 2006;66(2):125-30.
7. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, et al. Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2001;86(2):619-25.
8. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR. Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b). *Archives of endocrinology and metabolism.* 2017;61(2):167-72.
9. Schroeder PR, Haugen BR, Pacini F, Reiners C, Schlumberger M, Sherman SI, et al. A comparison of short-term changes in health-related quality of life in thyroid carcinoma patients undergoing diagnostic evaluation with recombinant human thyrotropin compared with thyroid hormone withdrawal. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2006;91(3):878-84.
10. Tala H, Robbins R, Fagin JA, Larson SM, Tuttle RM. Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* 2011;96(7):2105-11.

APÊNDICE 4- Características dos estudos incluídos

Ensaios clínicos randomizados

Quadro A4. Caracterização dos ensaios clínicos randomizados selecionados pela busca estruturada descritos em ordem crescente de publicação.

Estudo	Detalhes do estudo	Período de condução do estudo	Alternativas comparadas
Pacini, 2006 ²³ NCT NR	Aberto, multicêntrico (4 centros da Europa e 5 da América do Norte)	Dezembro de 2001 a setembro de 2003	rTSH vs suspensão da levotiroxina por 4 a 6 semanas
Chianelli, 2009 ¹⁵ NCT NR	NR	NR	rTSH vs suspensão da levotiroxina (tempo NR)
Emmanouilidis, 2009 ¹⁶ NCT NR	NR	Janeiro de 2006 a junho de 2006	rTSH vs suspensão da levotiroxina por 4 semanas
Taieb, 2009 ²² NCT NR	Aberto, unicêntrico (França)	Novembro de 2005 a outubro de 2007	rTSH vs suspensão da levotiroxina (tempo NR)
Lee, 2010 ¹⁸ NCT NR	Aberto, unicêntrico (Korea)	Fevereiro de 2006 a março de 2007	rTSH vs suspensão da levotiroxina por 4 semanas vs suspensão da levotiroxina por 4 semanas + 2 semanas com LT3 e duas semanas sem
Mallick, 2012 ¹⁹ NCT00415233	Multicêntrico	Janeiro de 2007 a julho 2010	rTSH vs suspensão da levotiroxina por pelo menos 28 dias (até TSH > 30mU/L)
Schlumberger, 2012 e Borget, 2015 (estudo ESTIMABL) ^{21,28} NCT NR	Fase 3, aberto, multicêntrico (24 centros da França)	Abri de 2007 a fevereiro de 2010	rTSH vs suspensão da levotiroxina por pelo menos 28 dias (até TSH > 30mU/L)
Emmanouilidis, 2013 ¹⁷ NCT NR	NR	NR	rTSH vs suspensão da levotiroxina por 4 semanas
Nygaard, 2013 (NYGAARD et al., 2013) NCT00604318	Duplo-cego	NR	rTSH vs suspensão da levotiroxina por 10 dias

Legenda: LT3: *liothyronine*; NA: não se aplica; NR: não reportado.

NOTA: Todos os estudos utilizaram o rhTSH na dose de 0,9 mg intramuscular por 2 dias consecutivos antes da ablação.
Fonte: Elaboração própria (com base nos dados descritos nos estudos).

Tabela A1. Caracterização dos participantes incluídos nos ensaios clínicos randomizados, em ordem crescente de publicação.

Estudo	Alternativa	Subgrupos	N participantes (N e % de mulheres)	Idade, ou média (sd)	Dias da tireoidectomia até a randomização média (sd)
Pacini, 2006 ²³	rhTSH	NA	33 (26, 79%)	44,5 (12,2)	NR
	Suspensão de levotiroxina	NA	30 (24, 80%)	43,2 (12,5)	NR
Chianelli, 2009 ¹⁵	rhTSH	NA	21 (16, 76%)	48 (9,9)	NR
	Suspensão de levotiroxina	NA	21 (17, 81%)	46,1 (12,3)	NR
	rhTSH	NA	13 (10, 77%)	45 (17)	NR

Emmanouilidis, 2009 ¹⁶	Suspensão de levotiroxina	NA	12 (8, 66%)	55 (13)	NR
Taieb, 2009 ²²	rhTSH	NA	37 (30, 81%)	45,5 (15,6)	NR
	Suspensão de levotiroxina	NA	37 (32, 87%)	49 (11,8)	NR
Lee, 2010 ¹⁸	rhTSH	NA	69 (64, 93%)	46,7 (9,8)	NR
	Suspensão de levotiroxina	NA	89 (83, 93%)	50,1 (6,8)	NR
	Suspensão da levotiroxina por 4 semanas + 2 semanas com LT3 e 2 semanas sem	NA	133 (118, 89%)	49 (10,2)	NR
Mallick, 2012 ¹⁹	rhTSH	Radioativid-de baixa - 1.1 GBq	110 (77, 70%)	44 (20-82) *	NR
		Radioativi-de alta - 3.7 GBq	109 (92, 84%)	44 (21-76) *	NR
	Suspensão de levotiroxina	Radioativid-de baixa - 1.1 GBq	110 (79, 72%)	45 (17-73) *	NR
		Radioativi-de alta - 3.7 GBq	109 (78, 72%)	43 (18-77) *	NR
Schlumberger, 2012 e Borget, 2015 (estudo ESTIMABL) ^{21,28}	rhTSH	Radioativid-de baixa - 1.1 GBq	187 (154, 82%)	51 (13)	50 (21)
		Radioativi-de alta - 3.7 GBq	187 (144, 77%)	48 (14)	50 (22)
	Suspensão de levotiroxina	Radioativid-de baixa - 1.1 GBq	189 (144, 76%)	49 (13)	52 (21)
		Radioativi-de alta - 3.7 GBq	189 (148, 78%)	49 (14)	48 (21)
Emmanouilidis, 2013 ¹⁷	rhTSH	NA	24 (18, 75%)	50 (17-66) *	NR
	Suspensão de levotiroxina	NA	20 (15, 75%)	58 (30-73) *	NR
Nygaard, 2013 (NYGAARD et al., 2013)	rhTSH	NA	25 (21, 84%)	45 (24-69) *	NR
	Suspensão de levotiroxina	NA	31 (20, 64%)	47 (23-71) *	NR

Legenda: LT3: *liothyronine*; NA: não se aplica; NR: não reportado.

NOTA: * dados expressos em mediana (intervalo).

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

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados

Tabela A2. Caracterização das revisões sistemáticas incluídas, em ordem crescente de publicação.

Estudo	Tipo da meta-análise	Abrangência	N de estudos incluídos	Desenhos dos estudos incluídos
Ma, 2010 (MA et al., 2010)	Direta	Até novembro de 200saiCR e quasi-experimental		
Pak, 2014 ²⁴	Direta	Até agosto de 2013	6	ECR
Tu, 2014 (TU et al., 2014)	Direta	Até dezembro de 2012	7	ECR
Xu, 2015 ²⁷	Direta	Até julho de 2014	13	ECR

Legenda: ECR: ensaio clínico randomizado.

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 5 – Risco de viés dos estudos incluídos

Os ensaios clínicos foram julgados com ‘algumas preocupações’ ou ‘alto risco de viés’ para todos os desfechos. Fragilidades metodológicas foram identificadas em grande parte dos domínios, sendo elas atribuídas especialmente aos seguintes fatores: (i) ausência de detalhamento sobre o processo de randomização; (ii) ausência de protocolo de pesquisa; (iii) ausência de cegamento, especialmente por parte dos avaliadores dos desfechos, e possibilidade de interferência nos resultados dos desfechos subjetivos, como qualidade de vida; (iv) ausência de parâmetros estatísticos, principalmente para os desfechos de segurança. Detalhes dos resultados da avaliação do risco de viés podem ser consultados no quadro a seguir.

Quadro A5. Avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados, segundo desfechos avaliados.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
Pancini, 2006	QV	+	!	+	!	!	-
	TA	+	+	+	+	!	!
	PEA	+	!	-	-	-	-
Chianelli, 2009	TA	!	!	+	+	!	-
Emmano uclidis, 2009	PEA	!	!	+	-	!	-
	QV	!	!	+	-	!	-
Taieb, 2009	TA	!	!	+	!	!	-
	QV	!	!	+	!	!	-
Lee, 2010	TA	!	!	+	!	-	-
	QV	!	!	+	!	-	-
Mallick, 2012	TA	!	+	+	+	!	!
	QV	!	+	+	!	!	-
	PEA	!	+	+	!	!	-
Schlumb erger, 2012 e Borget, 2015	TA	!	+	+	+	+	!
	QV	!	+	+	!	!	-
	PEA	!	+	+	!	!	-

(estudo

ESTIMAB

L)

Emmano TA



uclidis,

2013

Nygaard, QV



2013

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; **QV:** qualidade de vida; **TA:** taxa de ablação bem-sucedida; **PEA:** pacientes com eventos adversos (graves e gerais).

Fonte: Elaboração própria.

APÊNDICE 6 – Qualidade metodológica das revisões sistemáticas

As revisões sistemáticas apresentaram qualidade criticamente baixa (n=3) e alta (n=1). De maneira geral, as principais falhas metodológicas encontradas nos estudos foram as seguintes: (i) ausência de protocolo de pesquisa registrado a priori; (ii) ausência de reporte da lista dos estudos excluídos na etapa da elegibilidade; (iii) estratégia de busca completa não reportada; (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. Detalhes sobre esta avaliação podem ser consultados no quadro a seguir.

Quadro A6. Avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas incluídas, em ordem crescente de publicação.

Estudo	PERGUNTAS																Qualidade geral
	1	2*	3	4*	5	6	7*	8	9*	10	11*	12	13*	14	15*	16	
Ma, 2010	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Alta
Pak, 2014	S	S	S	N	S	S	N	S	S	S	S	S	NA	S	S	S	Criticamente baixa
Tu, 2014	S	N	P	N	S	S	N	S	S	S	N	N	N	N	S	S	Criticamente baixa
Xu, 2015	S	N	S	N	S	S	S	S	S	S	S	N	N	S	S	S	Criticamente baixa

LEGENDA: * Perguntas críticas, S – Sim, N – Não, NA – não se aplica,– Parcial.

17- **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 7- Resultados detalhados dos desfechos avaliados

De modo a facilitar a compreensão dos dados trazidos pelos ECR incluídos neste PTC, os resultados estão apresentados em tópicos considerando os desfechos de interesse. Ressalta-se ainda que as 4 revisões sistemáticas incluídas não foram consideradas para a avaliação crítica dos resultados, uma vez que a maioria foi de qualidade criticamente baixa (n=3/4) (PAK et al., 2014; TU et al., 2014; XU et al., 2015),, enquanto outra, apesar de qualidade alta, encontra-se desatualizada (MA et al., 2010).

Taxa de ablação bem-sucedida

Conforme destacado na tabela a seguir, todos os ECR apontaram semelhança entre os grupos para a taxa de ablação bem-sucedida, embora alguns estudos não tenham reportado parâmetros estatísticos. Vale menção que a definição deste desfecho foi diferente entre os estudos, uma vez que alguns consideraram apenas como critério a varredura de pescoço ou de corpo inteiro, outros levaram em conta os níveis de tireoglobulina (<0,8ng/mL, <1ng/mL ou <2ng/mL), e outros ainda consideraram ambos os critérios. Porém, independente do critério utilizado, houve similaridade entre os grupos, revelando que as alternativas são igualmente eficazes do ponto de vista de taxa de ablação bem-sucedida.

Tabela A3. Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho taxa de ablação bem-sucedida, em ordem crescente de publicação.

Autor, ano	Avaliação após a radioterapia, em meses	n/N no grupo (%) Grupo I	n/N no grupo (%) Grupo C	Valor de p
Pacini, 2006	8	32/32 (100)	28/28 (100)	0,941*
Chianelli, 2009 ^a	6 a 12	1) 17/20 (85) 2) 19/21 (90,5)	1) 18/20 (90) 2) 20/21 (95,2)	NS
Emmanouil idis, 2009	3 a 12	NR Tg = média 0,10 (sd 0,27)	NR Tg = média 0,28 (sd 0,25)	NS
Taieb, 2009	9	32/36 (88,9)	34/35 (97,1)	0,213*
Lee, 2010 ^b	12	63/69 (91,3)	1) 81/89 (91) 2) 122/133 (91,7)	0,2061
Mallick, 2012	6 a 9	183/210 (87,1)	183/211 (87,7)	p = 0,9
Schlumber ger, 2012 ^c	8	1) 160/177 (90) 2) 159/171 (93)	1) 156/170 (92) 2) 156/166 (94)	1) 0,655* 2) 0,712*

LEGENDA: Grupo I – grupo intervenção (rhTSH), Grupo C – grupo controle (suspensão de levotiroxina); NR – não reportado; NS – não significativo; Tg – tireoglobulina. * valores de p calculados.

NOTA: ^a Chianelli, 2009: subgrupos 1) definição utilizada: Tg <1ng/mL, 2) definição utilizada: ausência de captação visível no pescoço; ^b Lee 2010 – dois grupos comparadores: 1) *T4 group*: suspensão d– levotiroxina - por 4 semanas / 2) *T3 group*: suspensão de levotiroxina por 4 semanas + 2 semanas com terapia T3 e 2 semanas sem T3. ^c Schlumberger, 2012 – subgrupo 1: participantes submetidos a radioatividade de baixa frequência (1.1 GBq); 2) subgrupo 2: participantes submetidos a radioatividade de alta frequência (3.7 GBq);

Fonte: Elaboração própria.

A meta-análise de taxa de ablação bem-sucedida (Figura apresentado a seguir) revelou não haver diferença entre o grupo que recebeu TSH recombinante em relação ao submetido à suspensão de levotiroxina (RR 0,99 [IC 95% 0,96-1,02])). Vale ressaltar ainda que, apesar do I^2 revelar heterogeneidade nula entre os estudos, as definições utilizadas para taxa de ablação bem-sucedida, bem como o momento de avaliação deste desfecho e o tempo de suspensão da levotiroxina não foram necessariamente os mesmos.

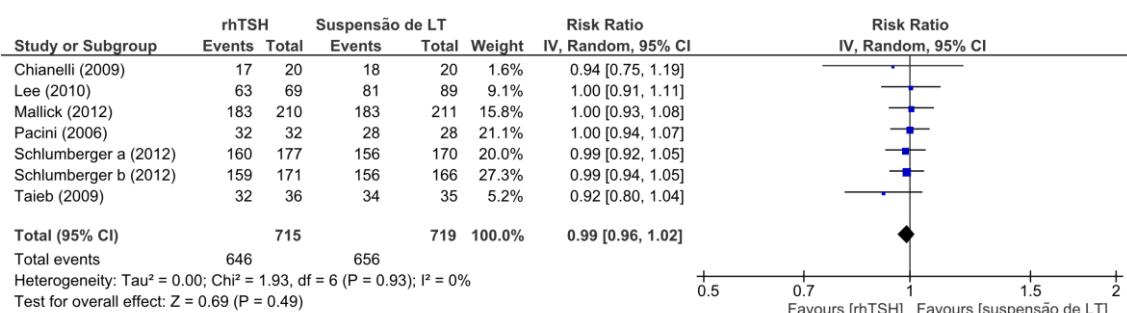


Figura A2. Meta-análise da taxa de ablação bem-sucedida

Legenda: LT – levotiroxina.

Nota: Para o estudo de Chianelli (2009), utilizou-se a definição de taxa de ablação bem-sucedida de Tg <1ng/mL. Para o estudo de Lee (2010), considerou-se como grupo controle o *T4 group*, ou seja, aquele submetido à suspensão de levotiroxina por 4 semanas. Os dados de Schlumberger **a** (2012) são referentes aos participantes submetidos a radioatividade de baixa frequência (1.1 GBq), enquanto Schlumberger **b**, (2012) são relativos aos participantes submetidos a radioatividade de alta frequência (3.7 GBq).

Qualidade de vida

De maneira geral, os estudos foram bastante divergentes quanto à avaliação deste desfecho, especialmente com relação aos instrumentos utilizados e ao momento da avaliação pós-radioterapia. Adicionalmente, destaca-se a ausência do reporte de alguns resultados, especialmente de medidas de efeito, dificultando a interpretação dos achados, embora alguns autores tenham concluído que a qualidade de vida foi superior no grupo de interesse independentemente da menção de medidas de efeito ou valores de p. Contudo, percebe-se uma tendência de melhora da qualidade de vida precoce (i.e., em até um mês após a ablação) no grupo que recebeu rhTSH em relação ao grupo que suspendeu a levotiroxina, aparentemente relacionado a menor proporção de eventos adversos relacionados ao hipotireoidismo (exemplo: constipação, pele seca, movimentação lentificada, dentre outros). Contudo, na maioria dos casos, não houve diferença na qualidade de vida em 3 meses ou mais pós-radioterapia, com exceção do

estudo de Nygaard 2013²⁰, o qual identificou melhora deste desfecho atribuído principalmente a menor proporção de sintomas físicos e psicológicos no grupo que recebeu rhTSH, bem como aos domínios relacionados à saúde mental do instrumento SF-36. Detalhes podem ser consultados na tabela abaixo.

Quadro A7. Resultados dos ensaios clínicos randomizados para o desfecho qualidade de vida, em ordem crescente de publicação.

Autor, ano	Instrumento utilizado	Avaliação após a radioterapia	Média escore (sd) Grupo I	Média escore (sd) Grupo C	Valores de p
Pacini, 2006	SF-36	4 meses	CM 38,5 (9,8) CP 40 (9,9)	CM 45,2 (11,9) CP 47,6 (7,7)	NR
Taieb, 2009 ^a	FACIT	1 e 4 meses	Diferença média em relação ao baseline - 1 mês: FACIT-F: -4,05 (15,83) FACIT-G: -1,63 (7,72) - 4 meses: FACIT-F: 0,80 (20,35) FACIT-G: -0,10 (10,82)	Diferença média em relação ao baseline - 1 mês: FACIT-F: -16,26 (25,96) FACIT-G: -9,82 (16,87) - 4 meses: FACIT-F: 11,13 (22,77) FACIT-G: 4,80 (13,15)	1 mês: FACIT-F: 0,06 FACIT-G: 0,03 4 meses: FACIT-F: 0,13 FACIT-G: 0,19
Lee, 2010 ^b	Escore específico (desenvolvido pelos autores)	NR	4,2 (1,9)	1) 15,1 (3,1) / 2) 15,8 (4,1)	<0,001 (rhTSH vs controle 1 e 2)
Mallick, 2012	SF-36	No dia da radioterapia e em 3 meses	Diferença média em relação ao baseline: - No dia da radioterapia CP: +11 / CM: +13,1 - 3 meses: CP: +15,6 / CM: +24	Diferença média em relação ao baseline: No dia da radioterapia CP: -19 / CM: -25,2 - 3 meses: +17,5 / CM: +19	No dia da ablação: CP e CM <0,001 3º mês: CP 0,81 / CM 0,53
Schlumberger, 2012 (estudo ESTIMABL) ^c	SF-36	3 meses	1) CM: 44 (12) / CP: 52 (7) 2) CM: 42 (12) / CP 52 (8)	1) CM: 41 (12) / CP: 41 (13) 2) CM 44 (12) / CP 52 (8)	NS
Emmanouilidis, 2013 ^d	Escore específico	NR	2,42 (NR)	8,45 (NR)	0,0002

			(desenvolvido pelos autores)		
Nygaard, 2013 ^e	SF-36	4 a 6 meses	SG: 68,0 (20,2) SM: 73,3 (16,9)	SG: 65 (21,2) SM: 69,7 (22,4)	SG: 0,18 SM: 0,002
	VAS	4 a 6 meses	Sintomas físicos: 24,7 (26) Sintomas psicológicos: 27,6 (29,7)	Sintomas físicos: 39,0 (32,8) Sintomas psicológicos: 36,3 (32)	Sintomas físicos: 0,004 Sintomas psicológicos: 0,02
Borget, 2015 (estudo ESTIMABL) ^f	SF-26	No dia da radioterapia, em 3 meses e 8 meses	- Diferença média entre o dia da randomização e a radioterapia: CM: + 0,5 CP: + 0,6 - 3 meses: NR - 8 meses: NR	- Diferença média entre o dia da randomização e a radioterapia: CM: - 3,0 CP: - 3,5 - 3 meses: NR - 8 meses: NR	- No dia da radioterapia: <0,001 - 3 meses: NS - 8 meses: NS
	EuroQol-5D	No dia da radioterapia, em 3 meses e 8 meses	- No dia da radioterapia: 0,833 (0,192) - 3 meses: NR - 8 meses: NR	- No dia da radioterapia: 0,849 (0,173) - 3 meses: NR - 8 meses: NR	No dia da radioterapia: NR - 3 meses: NR - 8 meses: NR

LEGENDA: CM: componente mental; CP: componente físico; DM: diferença média; EuroQol 5 Dimensions (EQ-5D) instrument; FACIT-F: *Functional assessment of chronic illness therapy-fatigue*; FACIT-G: *Functional assessment of chronic illness therapy-general*. Grupo C - suspensão de levotir-xina; Grupo I - rhTSH; NA: não aplicável; NR: não reportado; NS: não significativo; QV: qualidade de vida; SG: saúde geral; SM: saúde mental; SF-36: Short-form 36; TG: tireoglobulina; VAS: escala visual analógica.

NOTA: ^a T-ieb 2009²² - os valores de P são referentes à comparação do grupo intervenção vs controle para os respectivos domínios do instrumento FACIT. ^b Lee 2010¹⁸ - subgrupos: 1) *T4 group*: suspensão d- levotiroxina - por 4 semanas / 2) *T3 group*: suspensão de levotiroxina por 4 semanas + 2 semanas com terapia T3 e 2 semanas sem T3 (escores mais elevados indicam pior qualidade de vida). ^c Schlumberger, 2012²¹ - subgrupo 1: participantes submetidos a radioatividade de baixa frequência (1.1 GBq); 2) subgrupo 2: participantes submetidos a radioatividade de alta frequência (3.7 GBq). ^d Emmanouilidis, 2013¹⁷: Os principais alvos do questionário de qualidade de vida foram sintomas clínicos, como fadiga/letargia, falta de concentração, perturbação do sono/insônia, intolerância à pele fria, fria, pele áspera, movimentos desacelerados, edema periorbital e edema periférico (escores mais altos indicam pior qualidade de vida). ^e Nygaard, 2013²⁰ - os valores de P são referentes à comparação do grupo intervenção vs controle para os respectivos domínios do instrumento SF-36. ^f Borget, 2015²⁸ - os valores de P são referentes à comparação do grupo intervenção vs controle para os respectivos domínios do instrumento SF-36 e EuroQol-5D. Resultados com diferença estatística estão marcados em **negrito**.

Fonte: Elaboração própria.

Eventos adversos

De maneira geral, os estudos incluídos trouxeram poucas informações sobre eventos adversos gerais e graves. Sintomas de hipotireoidismo aparentemente foram mais frequentes no grupo submetido à suspensão de levotiroxina, como ganho de peso, intolerância ao frio, constipação e movimentos lentificados; contudo, medidas de efeito não foram reportados em muitos casos, dificultando a interpretação dos resultados. Adicionalmente, alguns estudos reportaram que o rhTSH representa uma alternativa terapêutica segura mesmo sem mencionar dados relacionados a eventos adversos ^{16,18}.

O estudo de Mallick et al (15) avaliou eventos relacionado a dificuldade de realização de atividades da rotina, demonstrando melhores resultados com a intervenção (rhTSH) do que com o comparador (indução do hipotireoidismo endógeno por suspensão LT) para os desfechos de dificuldade de realizar as atividades usuais de casa (13,2 vs 19,2, DM -6,0, IC 95% -15,0 a 3,1, p=0,09), dificuldade em cuidar das crianças em casa (8,1 vs 14,5, DM -6,4, IC 95% -19,3 a 6,4, p=0,19). Porém somente para o desfecho dificuldade em realizar as atividades usuais do trabalho houve diferença estatística (9,4 vs 22,1, DM -12,7, IC 95% -23,9 a -15,6, p=0,004).

Paralelamente, apesar do estudo de Emmnouilidis 2013 e colaboradores ¹⁷ não reportar a proporção de eventos adversos gerais ou graves, observou-se mais sintomas de hipotireoidismo no grupo à suspensão de levotiroxina (média de pontos por sintoma por paciente 0,791 (\pm 0,737) vs 0,245 (\pm 0,250)). Ressalta-se ainda que Mallick 2012 ¹⁹ não identificou diferenças estatísticas entre a proporção de pacientes com eventos adversos gerais nos grupos, tanto na primeira semana quanto no terceiro mês pós-ablação. Ademais, apenas dois estudos reportaram eventos adversos graves, os quais não estavam relacionados com o tratamento ^{19,21}. Mais detalhes acerca dos resultados de segurança estão descritos no quadro abaixo.

Quadro A8. Eventos adversos gerais e graves dos ensaios clínicos randomizados incluídos, em ordem crescente de publicação.

Autor, ano	Subgrupos	Momento da avaliação - mediana (intervalo)	Eventos adversos gerais			Eventos adversos graves	
			n (%) grupo ATIVO	n (%) grupo PLACEBO	RR (IC 95%; valor de P)*	n/N no grupo (%) grupo ATIVO	n/N no grupo (%) grupo PLACEBO
Pancini, 2006	NA		Intolerância ao frio: 7 (21) Ganho de peso: 7 (21) Constipação: 1 (3) Movimentos lentos: 4 (12) Pele fria: 4 (12) inchaço periorbital: 0	Intolerância ao frio: 15 (50) Ganho de peso: 18 (60) Constipação: 13 (43) Movimentos lentos: 15 (50) Pele fria: 14 (47) inchaço periorbital: 15 (50)	Intolerância ao frio: 0,42 (0,2-0,89; 0,02) Ganho de peso: 0,35 (0,17-0,72; 0,004) Constipação: 0,07 (0,01-0,5; 0,002) Movimentos lentos: 0,24 (0,09-0,6; 0,005) Pele fria: 0,25 (0,09-0,7; 0,008) inchaço periorbital: 0,03 (0,002-0,47; 0,012)	NR	NR
Mallick, 2012	NA	1) 1 semana pós ablação 2) 3 meses pós ablação	1) 51 (23) 2) 60 (27)	1) 66 (30) 2) 52 (24)	1) 0,77 (0,56-1,05; p=0,11) 2) 1,15 (0,83-1,59; 0,38)	6 (NR o número de eventos por grupo) ^a	
Schlumberger, 2012 (estudo ESTIMABL)	Radioatividade baixa - L) GBq	— 3 meses pós ablação 1.1	Ganho de peso: 71 (38) Pele seca 58 (33) Intolerância ao frio: 60 (33) Constipação: 52 (28) Rouquidão: 45 (24) Parestesia 42 (23) Inchaço periorbital 13 (7)	Ganho de peso: 115 (66) Pele seca 76 (43) Intolerância ao frio: 98 (56) Constipação: 65 (38) Rouquidão: 68 (39) Parestesia 68 (39)	Ganho de peso: 0,57 (0,46-0,71; <0,001) Pele seca: 0,71 (0,54-0,93; 0,01) Intolerância ao frio: 0,57 (0,44-0,73; <0,001) Constipação: 0,74 (0,55-1,01; 0,0586)	1 ^a	1 ^a

	Movimentação lentificada 28 (15)	Inchaço periorbital 82 (46)	Rouquidão: 0,61 (0,45-0,84; 0,003)
	Movimentação lentificada 82 (46)	Parestesia: 0,57 (0,41-0,79; 0,0009)	
		Inchaço periorbital: 0,14 (0,08- 0,25; <0,0001)	
		Movimentação lentificada: 0,31 (0,21-0,46; <0,0001)	
		Ganho de peso: 0,54 (0,43-0,68; <0,0001)	
Radio- atividad e alta - 3.7 GBq	Ganho de peso: 65 (36)	Ganho de peso: 117 (66)	Pele seca: 0,63 (0,48-0,82; 0,0007)
	Pele seca 56 (31)	Pele seca 87 (46)	Intolerância ao frio: 0,59 (0,45- 0,79; 0,0004)
	Intolerância ao frio: 53 (29)	Intolerância ao frio: 108 (61)	Constipação: 0,52 (0,37-0,74; 0,003)
	Constipação: 36 (20)	Constipação: 67 (38)	Rouquidão: 0,59 (0,43-0,80; 0,001)
	Rouquidão: 44 (24)	Rouquidão: 73 (41)	0
	Parestesia 41 (23)	Parestesia 76 (43)	1 ^a
	Inchaço periorbital 11 (6)	Inchaço periorbital 109 (61)	Parestesia: 0,53 (0,38-0,73; 0,0001)
	Movimentação lentificada 20 (11)	Movimentação lentificada 81 (46)	Inchaço periorbital: 0,09 (0,05- 0,17; <0,0001)
			Movimentação lentificada: 0,24 (0,15-0,37; <0,0001)

LEGENDA: NR – não reportado, RR: risco relativo. ^a O estudo reforça que tais eventos adversos graves não estiveram relacionados ao tratamento.

Nota: * As medidas de efetivo foram calculadas.

Fonte: Elaboração própria.



Absenteísmo

Não foram encontrados estudos que relataram este desfecho.

Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados

Nenhuma revisão sistemática atualizada e de qualidade moderada ou alta foi identificada. Portanto, seus resultados não são sintetizados e analisados neste PTC.

APÊNDICE 8 – Custos diretos das análises econômica e de impacto orçamentário

Tabela A4. Custos diretos das análises econômica e de impacto orçamentário.

Recurso	Valor utilizado* (em R\$)	Quantidade rhTSH	Quantidade - Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspenção LT)	Fonte
Pré-Ablação				
Tireoidectomia total	R\$ 451,37	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 04.02.01.004-3)
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	34,11	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.02.06.025-0)
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	R\$ 11,60	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.02.06.038-1) -
Dosagem de anticorpo de tireoglobulina	R\$ 17,16	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.02.03.062-8)
Consulta convencional	R\$ 10,00	1	1 + consultas relacionadas ao manejo de manifestações de hipotireoidismo ²	SIGTAP/DATASUS (cód: 03.01.01.007-2)
Administração de rhTSH	R\$ 0,00	2 ³	----	SIGTAP/DATASUS (cód: 03.01.10-020-9)
rhTSH - Alfatirotropina	R\$ 3.643,90	2 ³	----	BPS – menor preço
Ablação				
Terapia T4 – Levotiroxina por dia	R\$ 0,07 ¹	1 comprimido de 100 mg/dia	----	BPS – menor preço
Iodoterapia de CDT (30 mCi) - Ambulatorial	R\$ 443,79	Proporção de pacientes que utilizaram: 15,3% ⁴	Proporção de pacientes que utilizaram: 15,3% ⁴	SIGTAP/DATASUS - SIA (cód: 03.04.09.005-0)
Iodoterapia de CDT (50 mCi) - Ambulatorial	R\$ 614,70	Proporção de pacientes que utilizaram: 18,9% ⁴	Proporção de pacientes que utilizaram: 18,9% ⁴	SIGTAP/DATASUS - SIA (cód: 03.04.09.006-9)
Iodoterapia de CDT (100 mCi) - Hospitalar	R\$ 1.071,90	Proporção de pacientes que utilizaram: 65,9% ⁴	Proporção de pacientes que utilizaram: 65,9% ⁴	SIGTAP/DATASUS – SIH (cód: 03.04.09.002-6)
Internação hospitalar para administração de Iodoterapia de CDT (100 mCi)	R\$ 976,62	Média de diárias: 1,11	Média de diárias: 1,11	DATASUS - SIH
Varredura de campo inteiro com radioiodo	R\$ 338,70	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.08.048ormônio)
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	34,11	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.02.06.025-0)

Recurso	Valor utilizado* (em R\$)	Quantidade rhTSH	Quantidade - Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspenção LT)	Fonte
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	R\$ 11,60	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.02.06.038-1) -
Consulta convencional	R\$ 10,00	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 03.01.01.007-2)
Pós-Ablação				
Terapia T4 – Levotiroxina por dia	R\$ 0,27 ¹	1 comprimido de 100 mg/dia	Dose de 2,6 ug/kg/dia durante 7 dias ⁵ e após considerou-se a dose de manutenção (100mg/dia)	BPS – média ponderada
Varredura de campo inteiro com radioiodo	R\$ 338,70	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.08.049ormônio)
Dosagem de hormônio tireoestimulante (TSH)	34,11	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.02.06.025-0)
Dosagem de tiroxina livre (T4 livre)	R\$ 11,60	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 02.02.06.038-1) -
Consulta convencional	R\$ 10,00	1	1	SIGTAP/DATASUS (cód: 03.01.01.007-2)
Recuperado				
Terapia T4 – Levotiroxina por dia	R\$ 0,27 ¹	1 comprimido de 100 mg/dia	1 comprimido de 100 mg/dia	BPS – média ponderada

Fonte: elaboração própria.

Legenda: BPS: Banco de Preço em Saúde; CDT: carcinoma diferenciado da tireoide; CMED: Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos; DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS); PMVG: Preço Máximo saiVenda ao Governo, SIA: Sistema de Informações Ambulatoriais de Saúde; SIH: Sistema De Informações Hospitalares.

Nota: *Consulta realizada em 14 de fevereiro de 2024. ¹Valor por dia estabelecido pelo menor preço encontrado para as apresentações de 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 175, 200 mg e considerando 100 mg a dose diária de manutenção do medicamento (intervalo recomendado em bula de 75 mg a 125 mg) ⁴¹, ²Assumiu-se que além da consulta convencional, foram realizadas consultas adicionais devido a ausência do tratamento de levotiroxina, isto é, devido ao aparecimento de manifestações relacionadas ao hipotireoidismo. A proporção de consultas adicionais foi estabelecida conforme o material do NICE (2022)³³: 18% necessitaram de uma consulta adicional, e 20% necessitaram de 2 consultas adicionais.³ A dosagem recomendada de alfatirotropina é de duas doses de 0,9 mg administrada em intervalos de 24 horas por injeção intramuscular na região glútea (0,9 mg IM a cada 24 horas, por 2 dias)¹¹. ⁴ Estabelecido conforme proporção que fizeram cada um dos procedimentos encontrada no SIH-DATASUS – 2022 e de acordo com o estudo conduzido por Schwengber et al, 2020⁶³. ⁵ Foi considerado a dose de 2,6 ug/kg/dia durante 7 dias, conforme recomendação da bula⁴¹. Além disso, assumiu-se o peso médio de 74,1 kg para o cálculo, conforme peso médio para a faixa etária de 40 a 59 anos ^{39,40} (faixa etária mais acometida por CDT).

APÊNDICE 9 – Utilidades incluídas na análise econômica

Tabela A5. Valores de utilidade utilizados obtidos na meta-análise conduzida pelo NICE, 2022 e utilizados no modelo.

Recurso	rhTSH (valor da meta-análise → conversão para o QALY nacional)	Indução do hipotireoidismo endógeno (i.e., suspensão LT) (valor da meta-análise → conversão para o QALY nacional)
0 semana	0,84 → 0,80	0,84 → 0,80
1 semana	0,84 → 0,80	0,83 → 0,79
2 semanas	0,83 → 0,79	0,82 → 0,78
3 semanas	0,86 → 0,81	0,82 → 0,878
4 semanas	0,88 → 0,84	0,81 → 0,77
5 semanas	0,88 → 0,84	0,80 → 0,76
6 semanas	0,87 → 0,83	0,79 → 0,875
7 semanas	0,87 → 0,83	0,81 → 0,77
8 semanas	0,87 → 0,83	0,82 → 0,78
9 semanas	0,87 → 0,83	0,84 → 0,79
10 semanas	0,87 → 0,83	0,85 → 0,81
11 semanas	0,87 → 0,83	0,86 → 0,82
12 semanas	0,87 → 0,83	0,87 → 0,83
13 semanas	0,87 → 0,83	0,87 → 0,83
14 semanas	0,87 → 0,83	0,87 → 0,83
15 semanas	0,87 → 0,83	0,87 → 0,83
16 semanas	0,87 → 0,83	0,87 → 0,83

Fonte: elaboração própria, adaptado do estudo conduzido pelo NICE³³. Os valores apresentados no relatório do NICE foram obtidos por meio do software <https://apps.automeris.io/wpd/>

APÊNDICE 10 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

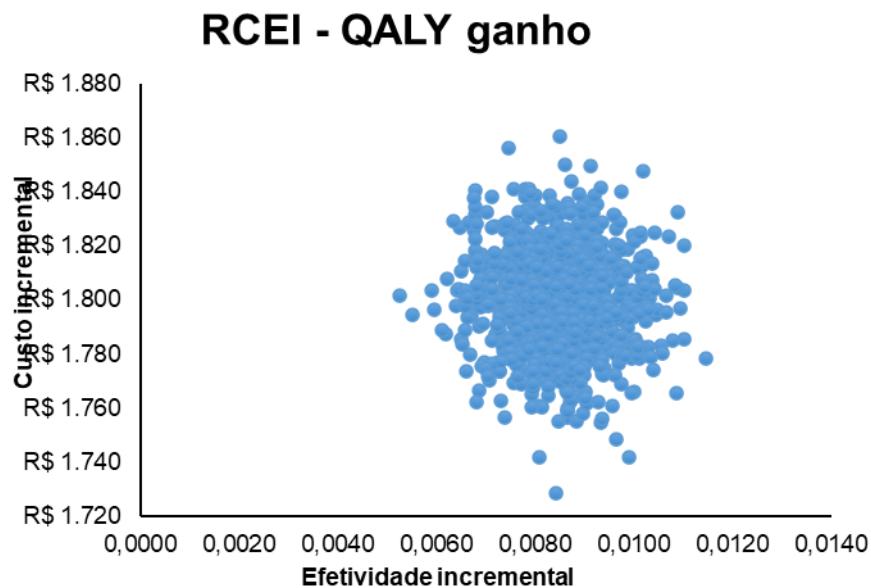


Figura A3. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY). Fonte: elaboração própria.

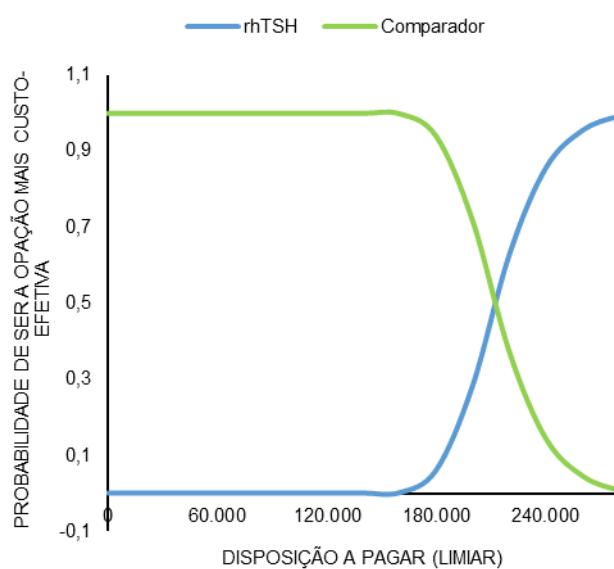


Figura A4. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY). Fonte: elaboração própria.

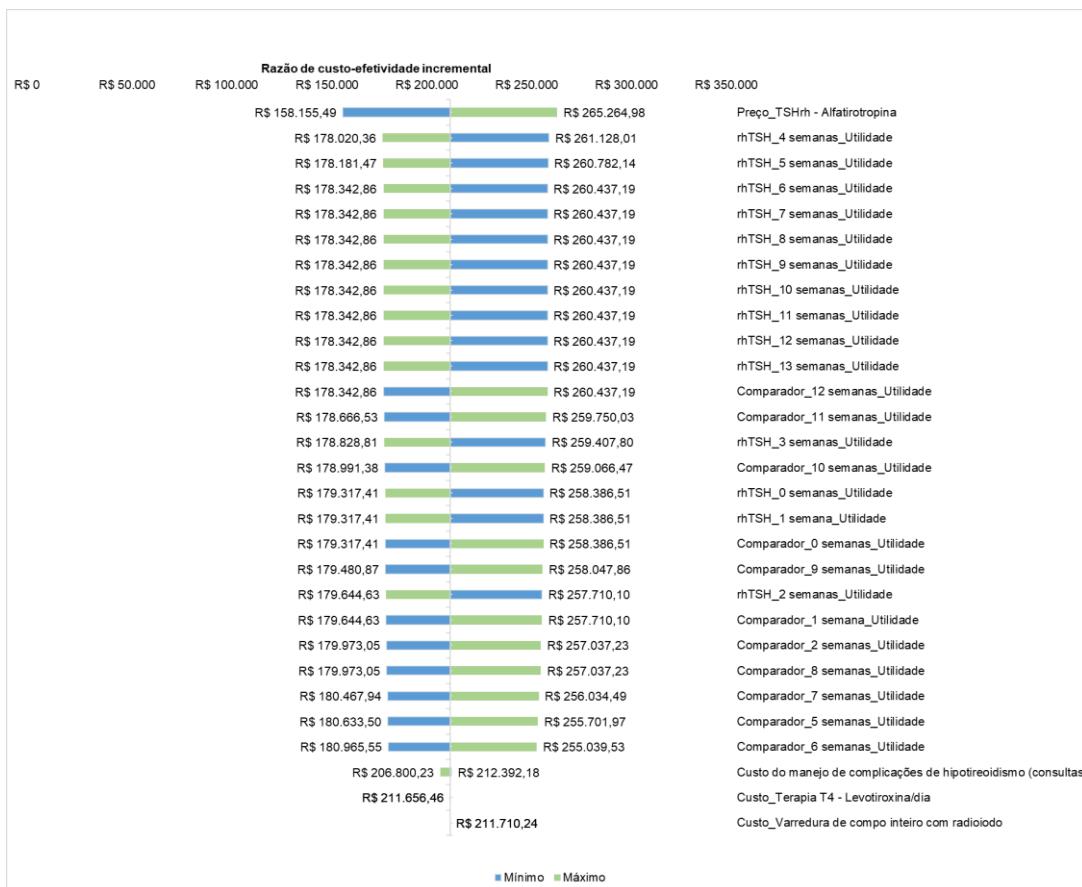


Figura A5. Diagrama de tornado (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 11 – Resultados para a estimativa do preço da tecnologia para alcançar o limiar de RCEI

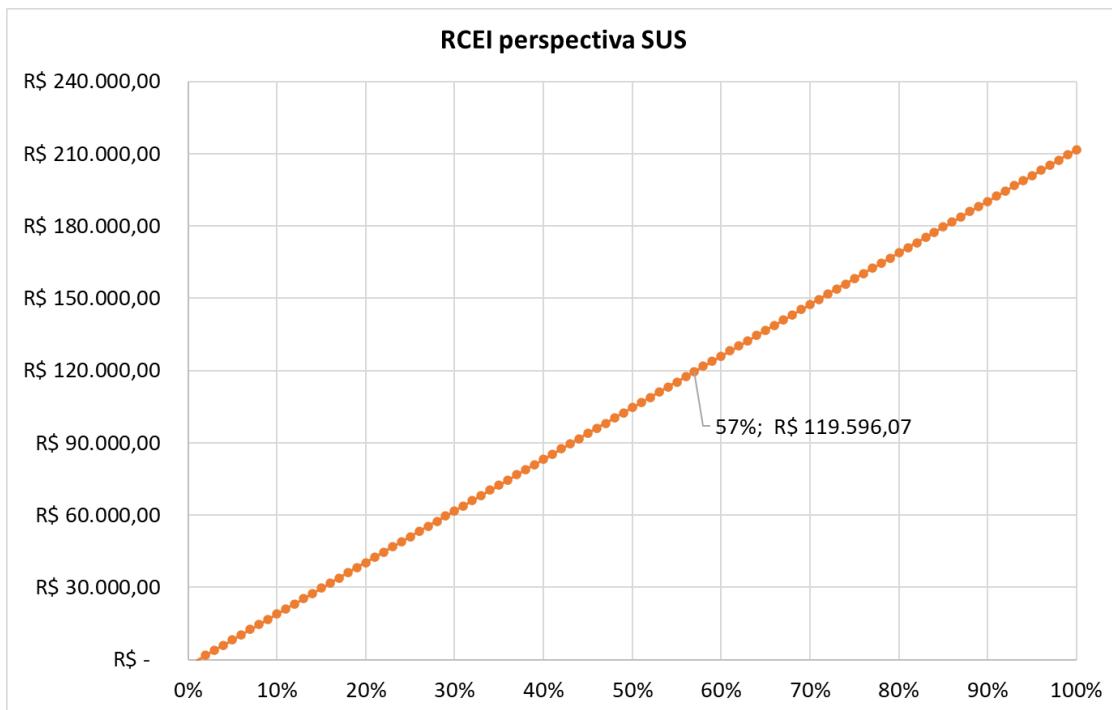


Figura A6. Resultados para a estimativa do preço da tecnologia para alcançar o limiar de RCEI, na perspectiva do SUS.

Tabela A6. Resultados para a estimativa do preço da tecnologia para alcançar o limiar de RCEI, nas perspectivas do SUS.

Porcentagem	Preço da tecnologia	RCEI perspectiva SUS
100%	R\$ 1.821,95	R\$ 211.710,24
99%	R\$ 1.803,73	R\$ 209.568,05
98%	R\$ 1.785,51	R\$ 207.425,86
97%	R\$ 1.767,29	R\$ 205.283,67
96%	R\$ 1.749,07	R\$ 203.141,48
95%	R\$ 1.730,85	R\$ 200.999,29
94%	R\$ 1.712,63	R\$ 198.857,10
93%	R\$ 1.694,41	R\$ 196.714,91
92%	R\$ 1.676,19	R\$ 194.572,72
91%	R\$ 1.657,97	R\$ 192.430,53
90%	R\$ 1.639,76	R\$ 190.288,34
89%	R\$ 1.621,54	R\$ 188.146,15
88%	R\$ 1.603,32	R\$ 186.003,96
87%	R\$ 1.585,10	R\$ 183.861,77
86%	R\$ 1.566,88	R\$ 181.719,58
85%	R\$ 1.548,66	R\$ 179.577,39
84%	R\$ 1.530,44	R\$ 177.435,20
83%	R\$ 1.512,22	R\$ 175.293,01
82%	R\$ 1.494,00	R\$ 173.150,82
81%	R\$ 1.475,78	R\$ 171.008,63
80%	R\$ 1.457,56	R\$ 168.866,44
79%	R\$ 1.439,34	R\$ 166.724,25
78%	R\$ 1.421,12	R\$ 164.582,06
77%	R\$ 1.402,90	R\$ 162.439,87
76%	R\$ 1.384,68	R\$ 160.297,68
75%	R\$ 1.366,46	R\$ 158.155,49
74%	R\$ 1.348,24	R\$ 156.013,30
73%	R\$ 1.330,02	R\$ 153.871,11
72%	R\$ 1.311,80	R\$ 151.728,92
71%	R\$ 1.293,58	R\$ 149.586,73
70%	R\$ 1.275,37	R\$ 147.444,54
69%	R\$ 1.257,15	R\$ 145.302,35
68%	R\$ 1.238,93	R\$ 143.160,16
67%	R\$ 1.220,71	R\$ 141.017,97
66%	R\$ 1.202,49	R\$ 138.875,78
65%	R\$ 1.184,27	R\$ 136.733,59
64%	R\$ 1.166,05	R\$ 134.591,40
63%	R\$ 1.147,83	R\$ 132.449,21
62%	R\$ 1.129,61	R\$ 130.307,02
61%	R\$ 1.111,39	R\$ 128.164,83
60%	R\$ 1.093,17	R\$ 126.022,64
59%	R\$ 1.074,95	R\$ 123.880,45
58%	R\$ 1.056,73	R\$ 121.738,26
57%	R\$ 1.038,51	R\$ 119.596,07
56%	R\$ 1.020,29	R\$ 117.453,88
55%	R\$ 1.002,07	R\$ 115.311,69
54%	R\$ 983,85	R\$ 113.169,50
53%	R\$ 965,63	R\$ 111.027,31
52%	R\$ 947,41	R\$ 108.885,12
51%	R\$ 929,19	R\$ 106.742,93
50%	R\$ 910,98	R\$ 104.600,74

49%	R\$ 892,76	R\$ 102.458,55
48%	R\$ 874,54	R\$ 100.316,36
47%	R\$ 856,32	R\$ 98.174,17
46%	R\$ 838,10	R\$ 96.031,99
45%	R\$ 819,88	R\$ 93.889,80
44%	R\$ 801,66	R\$ 91.747,61
43%	R\$ 783,44	R\$ 89.605,42
42%	R\$ 765,22	R\$ 87.463,23
41%	R\$ 747,00	R\$ 85.321,04
40%	R\$ 728,78	R\$ 83.178,85
39%	R\$ 710,56	R\$ 81.036,66
38%	R\$ 692,34	R\$ 78.894,47
37%	R\$ 674,12	R\$ 76.752,28
36%	R\$ 655,90	R\$ 74.610,09
35%	R\$ 637,68	R\$ 72.467,90
34%	R\$ 619,46	R\$ 70.325,71
33%	R\$ 601,24	R\$ 68.183,52
32%	R\$ 583,02	R\$ 66.041,33
31%	R\$ 564,80	R\$ 63.899,14
30%	R\$ 546,58	R\$ 61.756,95
29%	R\$ 528,37	R\$ 59.614,76
28%	R\$ 510,15	R\$ 57.472,57
27%	R\$ 491,93	R\$ 55.330,38
26%	R\$ 473,71	R\$ 53.188,19
25%	R\$ 455,49	R\$ 51.046,00
24%	R\$ 437,27	R\$ 48.903,81
23%	R\$ 419,05	R\$ 46.761,62
22%	R\$ 400,83	R\$ 44.619,43
21%	R\$ 382,61	R\$ 42.477,24
20%	R\$ 364,39	R\$ 40.335,05
19%	R\$ 346,17	R\$ 38.192,86
18%	R\$ 327,95	R\$ 36.050,67
17%	R\$ 309,73	R\$ 33.908,48
16%	R\$ 291,51	R\$ 31.766,29
15%	R\$ 273,29	R\$ 29.624,10
14%	R\$ 255,07	R\$ 27.481,91
13%	R\$ 236,85	R\$ 25.339,72
12%	R\$ 218,63	R\$ 23.197,53
11%	R\$ 200,41	R\$ 21.055,34
10%	R\$ 182,19	R\$ 18.913,15
9%	R\$ 163,98	R\$ 16.770,96
8%	R\$ 145,76	R\$ 14.628,77
7%	R\$ 127,54	R\$ 12.486,58
6%	R\$ 109,32	R\$ 10.344,39
5%	R\$ 91,10	R\$ 8.202,20
4%	R\$ 72,88	R\$ 6.060,01
3%	R\$ 54,66	R\$ 3.917,82
2%	R\$ 36,44	R\$ 1.775,63
1%	R\$ 18,22	-R\$ 366,56

APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário



Figura A7. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos para a análise A (Perspectiva: SUS, Cenário proposto: 10 a 50%, Custos: diretos).

Fonte: elaboração própria.

Tabela A5. Resultado do Impacto orçamentário para o cenário alternativo 2 (market share de 20% a 100%).

	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)	Acumulado (5 anos) (R\$)
Custos diretos ambulatoriais e hospitalares						
Cenário atual	R\$ 3.772.644	R\$ 3.690.259	R\$ 3.611.633	R\$ 3.536.863	R\$ 3.465.984	R\$ 18.077.382
Cenário alternativo 2	R\$ 4.319.886	R\$ 4.760.844	R\$ 5.183.294	R\$ 5.589.029	R\$ 5.979.784	R\$ 25.832.837
Impacto orçamentário	R\$ 547.243	R\$ 1.070.585	R\$ 1.571.662	R\$ 2.052.166	R\$ 2.513.800	R\$ 7.755.455
Custos somente a aquisição da tecnologia						
Cenário atual	R\$ 8.736	R\$ 8.545	R\$ 8.363	R\$ 8.190	R\$ 8.026	R\$ 41.861
Cenário alternativo 2	R\$ 555.979	R\$ 1.079.130	R\$ 1.580.025	R\$ 2.060.356	R\$ 2.521.826	R\$ 7.797.316
Impacto orçamentário	R\$ 547.243	R\$ 1.070.585	R\$ 1.571.662	R\$ 2.052.166	R\$ 2.513.800	R\$ 7.755.455

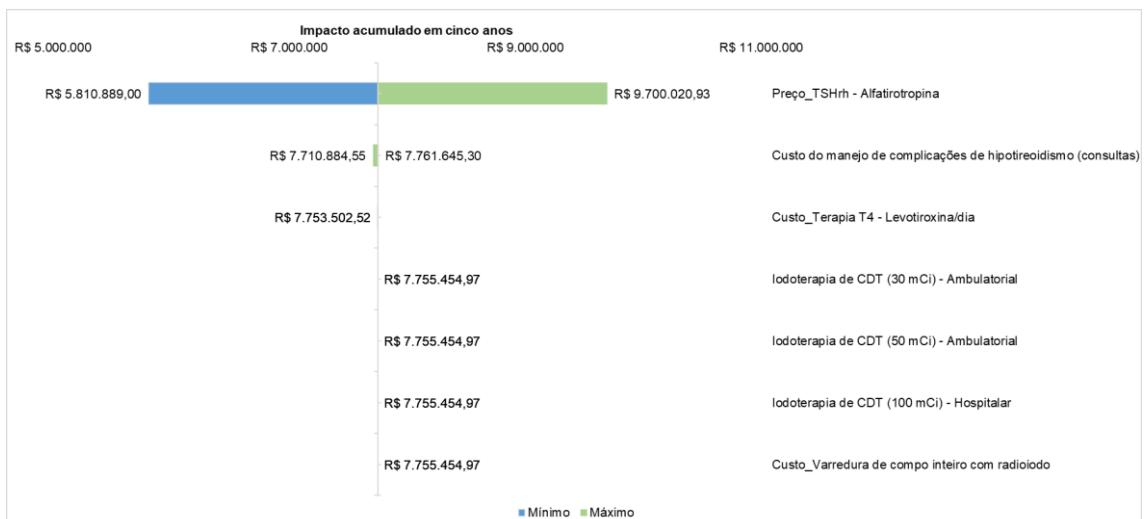


Figura A8. Análise de sensibilidade determinística para o valor acumulado em cinco anos (Perspectiva: SUS, Cenário proposto: 20 a 100%, Custos: diretos).

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 13 – Informações sobre patentes

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas 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 relacionadas ao produto e a formulação dos medicamentos. A busca foi realizada em 17 de maio de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis: ["thyrogen"]
- (2) Espacenet; PatentScope e Orange book: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

Número do Depósito no INPI	Título	Titular	Prazo de Validade
BR112014014868	Composições de hormônio estimulante da tiroide, métodos de produção do mesmo e uso de tais composições	Genzyme Corporation (US)	04/12/2032

REFERÊNCIAS

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



MINISTÉRIO DA
SAÚDE



DISQUE
SAÚDE **136**