

Valor clínico das terapias biológicas em oncologia: mensuração de desfechos para a avaliação de benefícios

Clinical value of biological therapies in oncology: measurement of outcomes for benefits evaluation

Otávio Clark¹, Luciana Fanti², Bonnie Donato³, Laura Murta Amaral⁴, Carolina Santinho⁵, Graziela Bernardino⁵

Palavras-chave:

análise de sobrevida,
medicina baseada em evidências,
neoplasias,
terapia alvo

Keywords:

survival analysis,
evidence-based medicine,
neoplasms,
targeted therapy

RESUMO

Introdução: A oncologia representa um grande desafio na definição de critérios para incorporação de novos tratamentos. Os altos custos associados ao câncer explicam a grande preocupação das fontes pagadoras de saúde com o valor agregado dos novos tratamentos oncológicos. Seguir os preceitos da medicina baseada em evidência permite a utilização da melhor evidência disponível no processo de tomada de decisão. A avaliação de novas tecnologias em saúde deve considerar o seu valor agregado, que engloba entre outros, a eficácia do tratamento. Dessa forma é necessário saber se os desfechos utilizados para análise desta nova tecnologia estão adequados para se capturar os reais riscos e benefícios. **Objetivo:** O objetivo deste trabalho foi avaliar as medidas de desfecho mais utilizadas em oncologia e entender como se comportam as diferenças entre elas. **Discussão:** A avaliação do tratamento do melanoma metastático com o agente imunobiológico ipilimumabe indicou uma maior sobrevida de longo prazo quando comparado ao tratamento previamente disponível. Contudo, a interpretação dos resultados somente através da sobrevida mediana não permitiu que benefícios tardios associados ao tratamento, como o prolongamento da sobrevida no longo prazo, fossem captados e expressos adequadamente. Tais benefícios podem ser capturados através da análise da média de sobrevida, uma vez que esta reflete toda a extensão da curva, contemplando todo o período de seguimento e os pacientes que efetivamente mais se beneficiaram. **Conclusão:** Sendo assim, deve-se avaliar todos os desfechos de interesse e através de diferentes metodologias complementares, para que se obtenha o máximo de informações possíveis acerca dos benefícios de cada tratamento.

ABSTRACT

Introduction: Oncology represents a major challenge in setting criteria for inclusion of new treatments. The high costs associated with cancer explain the great concern of the healthcare payers with the added value of new cancer treatments. Following the precepts of evidence-based medicine allows the use of best available evidence in decision-making process. The evaluation of new health technologies should consider its added value, which includes among others, efficacy of the treatment. In this way is necessary know whether the outcomes used for the analysis of this new technology are correct or appropriate to capture the real risks and benefits. **Objective:** The objective of this study was to evaluate outcome measures commonly used in oncology and to understand their differences. **Discussion:** The evaluation of metastatic melanoma treatment with the immunobiological agent ipilimumab indicated a higher late survival when compared to treatment previously available. However, results interpretation only through the median survival did not allow the capture and proper expression of long-term treatment benefits, as prolonged survival. Such benefits could be captured by the use of mean survival

Recebido em 08/03/2013 – Aprovado para publicação em: 11/04/2013

1 Evidências, Campinas, SP, Brasil;

2 Medical Department, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil;

3 Health Economics and Outcome Research, Bristol-Myers Squibb, Wallingford, CT, US;

4 ANOVA Tradução do Conhecimento em Saúde, Rio de Janeiro, RJ, Brasil;

5 Health Economics and Outcome Research, Bristol-Myers Squibb, São Paulo, SP, Brasil.

Fontes de financiamento: Bristol-Myers Squibb Farmacêutica S/A. São Paulo, Brasil

Conflitos de interesse: Os autores declaram que Otávio Clark é proprietário da empresa Evidências, que presta serviços à Bristol-Myers Squibb Brasil. Luciana Fanti, Carolina Santinho e Graziela Bernardino são funcionárias da Bristol-Myers Squibb Brasil. Bonnie Donato é funcionária da Bristol-Myers Squibb Estados Unidos. Laura Murta Amaral é funcionária da empresa ANOVA, que presta serviços à Bristol-Myers Squibb Brasil.

Autor correspondente: Otávio Clark – R. Tranquillo Prosperi, 143- Campinas-SP - 13084-778 - +55 19 3287 8310 - otavio.clark@evidencias.com.br

analysis, since it reflects the entire extension of the curve, considering all follow up period and patients who effectively have benefit. **Conclusion:** Thus, all outcomes of interest must be evaluated and with different methods, in order to obtain as much information as possible about benefits of each treatment.

Introdução

O avanço tecnológico na área da saúde ocorre de forma rápida, trazendo benefícios como redução na mortalidade infantil, aumento na expectativa e qualidade de vida e consequências como envelhecimento populacional, entre outros. Porém, associados a esses ganhos clínicos, decorrem maiores custos para os sistemas de saúde. Para a decisão da incorporação de uma tecnologia em questão, há que se definir critérios objetivos que auxiliem a determinação do balanço entre custos e benefícios nos moldes da medicina baseada em evidências (Nita *et al.*, 2009, Rached *et al.*, 2010). No Brasil, o Ministério da Saúde define a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) como o processo contínuo de análise e síntese dos benefícios para a saúde e das consequências econômicas e sociais resultantes do emprego de tecnologias, considerando os seguintes aspectos: segurança, acurácia, eficácia, efetividade, custos, custo-efetividade e aspectos de equidade, impactos éticos, culturais e ambientais envolvidos na sua utilização (Brasil, 2010).

A oncologia representa um grande desafio na definição de critérios para incorporação de novos tratamentos. Este grupo de doenças é hoje a principal causa de óbitos e invalidez no mundo, seguido apenas pelas doenças cardiovasculares, sendo o impacto econômico do câncer 19% maior que o das doenças cardíacas (American Cancer Society, 2010). Anualmente, o câncer responde por uma a cada oito mortes, sendo o número associado ao câncer maior que a combinação das mortes causadas por AIDS, tuberculose e malária. Além disso, observou-se que as mortes por câncer ocorreram numa frequência aproximadamente seis vezes maior que a observada para mortes no trânsito (Economist Intelligence, 2009).

Os países de baixa e média renda são, atualmente, os locais onde se observa um maior número de mortes pela doença e de novos casos (Economist Intelligence, 2009). Nas últimas décadas no Brasil, a mortalidade proporcional por neoplasias cresceu consideravelmente, representando, em 2004, 13,7% de todos os óbitos registrados, ficando atrás apenas das doenças do aparelho circulatório (27,9%) (INCA, 2006).

Os gastos associados com o manejo e controle do câncer representam uma parte dos gastos totais com saúde, contudo, a proporção destinada para o câncer está abaixo do impacto gerado por esta patologia (Economist Intelligence, 2009). Os custos diretos relacionados ao tratamento do câncer são elevados, seja pela utilização de medicamentos de alto custo ou pela necessidade frequente de procedimentos

hospitalares em decorrência da doença ou de complicações da terapia (Bittencourt *et al.*, 2004, Souza *et al.*, 2009).

Além dos custos diretos, incidem também os custos indiretos como morte prematura, incapacidade, absenteísmo, entre outros. Em 2008, o impacto total causado por mortes prematuras e incapacidades associadas ao câncer atingiu 895 bilhões de dólares, o que representa 1,5% de todo o produto interno bruto mundial. No mesmo ano, foram estimados 7,6 milhões de óbitos globais por câncer, sendo 60% desse total registrados em países em desenvolvimento. Para o número de casos diagnosticados anualmente, observou-se a mesma tendência, com mais da metade dos 12,4 milhões de casos diagnosticados ocorrendo nesses países (American Cancer Society, 2010).

Estes custos tão altos explicam a preocupação crescente das fontes pagadoras de saúde com o valor agregado dos novos tratamentos oncológicos. Dentro do conceito de valor, consideram-se aspectos como a gravidade da doença, necessidades não atendidas, caráter inovador da tecnologia, além de benefícios clínicos, riscos e custos propriamente ditos (Garison, 2010, Porter, 2010, Kaplan & Porter, 2011).

Assim, torna-se necessário o desenvolvimento de critérios para uma utilização racional de recursos na prestação de serviços em saúde, em especial na oncologia. Decisões clínicas e de formulação de políticas de saúde são atualmente embasadas por dois elementos críticos: a evidência e, em seguida, o julgamento de valor (Tunis, 2007). Para se avaliar eficácia e segurança, são respeitados os preceitos da medicina baseada em evidência (MBE), que atua como um elo entre a pesquisa científica e a prática clínica. Neste processo utiliza-se a avaliação crítica da melhor evidência disponível para o processo de tomada de decisão em saúde (El Dib, 2007, Gray, 1997, Cuce *et al.*, 2004).

A MBE traz como principais características a possibilidade de comprovação da eficácia de uma determinada intervenção através dos resultados observados em estudos de alta qualidade metodológica, o que permite embasamento clínico e científico do processo decisório; a avaliação sistemática da evidência; e a promoção de uma tecnologia quando há evidências de benefício, mesmo que para apenas um subgrupo de pacientes (Tunis, 2007).

Desta forma, para praticar MBE é necessário que se cumpram determinadas etapas como: formulação correta da questão clínica de interesse, utilização dos níveis e graus de recomendação das evidências a fim de identificar a melhor evidência disponível, busca por estudos bem delineados em bases de dados da área de saúde e por fim a análise crítica dos

estudos em relação à aplicabilidade dos resultados, impacto e proximidade da verdade (El Dib, 2007).

Para compreender a relação entre uma tecnologia e seu resultado são considerados os desfechos do estudo, que permitem avaliar o impacto da intervenção no sucesso do tratamento. Um segundo elemento decisório (julgamento de valor) busca comparar benefícios, danos e custos de diferentes opções para então decidir qual a melhor escolha (Tunis, 2007).

Objetivo

Este artigo tem como objetivo avaliar as medidas de desfecho mais utilizadas em oncologia e entender quais as diferenças entre elas.

Metodologia

Medidas de desfecho clínico em oncologia

Em oncologia, os desfechos clínicos mais utilizados e exigidos por agências regulatórias são: sobrevida global (SG), sobrevida livre de progressão (SLP), tempo para progressão da doença (TPD), sobrevida livre de doença (SLD) e respostas objetivas (Tabela 1A) (Machado *et al.*, 2010).

As medidas de SG, SLP, TPD e SLD são todas medidas de intervalos de tempo e se distinguem conforme a definição do evento que as caracterizam (morte, recidiva, progressão etc.). Além desses, morte, limitação funcional, complicação evolutiva e qualquer outro evento que interfira com a qualidade de vida do paciente ou com o tempo de sobrevida também são desfechos clínicos possíveis de serem avaliados (Lesterhuis *et al.*, 2011).

Respostas objetivas refletem a proporção de pacientes com diminuição do tamanho tumoral, o que é especialmente interessante de ser observado para medicamentos que têm uma atividade antitumoral direta, geralmente definida por citotoxicidade, como é o caso de grande parte dos quimioterápicos. Entretanto, vale lembrar que respostas objetivas não traduzem informações temporais (Machado *et al.*, 2010, Marotti, 2007).

Por outro lado, os desfechos de sobrevida – tais como SG, SLP, TPD e SLD – no geral têm impacto clínico mais relevante que a simples constatação de resposta tumoral. Uma vez que fornecem informações não só sobre a ocorrência de determinado evento, como também o momento no tempo em que ele ocorre, os desfechos de sobrevida têm grande importância na avaliação de terapias em oncologia. A SG refere-se ao tempo compreendido entre um momento pré-determinado (normalmente a randomização do paciente, em estudos fase III) e sua morte por qualquer causa (Machado *et al.*, 2010, Marotti, 2007). A SLP refere-se ao tempo decorrido entre um momento pré-determinado e a progressão da doença ou morte por qualquer causa. O TPD se distingue da SLP por

não considerar óbitos, restringindo sua avaliação apenas ao crescimento tumoral. A SLD, utilizada em estudos de tratamentos adjuvante ou cirurgias, de forma similar a SLP, avalia o tempo entre o momento pré-determinado e a recidiva do tumor ou morte por qualquer causa (Machado *et al.*, 2010, Marotti, 2007).

Tradicionalmente, para a avaliação do impacto de uma nova terapia em oncologia, utiliza-se a comparação das medianas de sobrevida obtidas através de resultados observados em ensaios clínicos controlados de fase III (Altman *et al.*, 1995, Tappenden *et al.*, 2006). Isto ocorre porque a estimativa da mediana pode ser calculada antes que todos os pacientes tenham vivenciado o evento de interesse, o que permite que os resultados sejam conhecidos, ou mesmo divulgados, o quanto antes (Davies, 2012). Além disso, o uso da mediana evita um desvio inadequado do resultado do grupo por resultados individuais excepcionais, que não representam a população e podem prejudicar a análise do impacto terapêutico (“outliers”).

A seguir, serão revistos o que são e como são calculadas as medidas de sobrevida. Os parâmetros utilizados são a probabilidade de estar vivo em cada um dos intervalos de tempo determinados e a probabilidade de sobrevida acumulada em todo o período do estudo. Como no período inicial do seguimento a maioria dos pacientes ainda se encontra vivo, com dados disponíveis para análise, a estimativa da sobrevida é mais precisa para estes períodos iniciais. Com o passar do tempo, as informações podem se tornar limitadas pela menor ocorrência dos eventos de interesse e pelas perdas de seguimento. Desta forma, foram criadas técnicas para que probabilidades de sobrevida pudessem ser estimadas mesmo em modelos incompletos. Em um deles, o método de Kaplan-Meier, muito utilizado nos estudos clínicos, os intervalos de tempo são determinados pelo aparecimento de uma falha, como óbito, por exemplo (Sedgwick & Joeke, 2011, Botelho *et al.*, 2009, Bustamante *et al.*, 2002). Com os gráficos de curvas de sobrevida, conseguimos visualizar não somente o número total de eventos, mas também o momento no tempo em que eles ocorrem.

A SG mediana é um desfecho bastante utilizado na avaliação de novas terapias em oncologia, e indica o tempo no qual somente metade dos indivíduos foi a óbito – é calculada como o menor tempo de sobrevida para qual a função de sobrevivência é menor ou igual a 0,5 (Figura 1). Entretanto, uma grande limitação do desfecho “SG Mediana” é que o tempo de sobrevida além da mediana não é adequadamente apreciado (Barker, 2009). Com a utilização da mediana, mesmo que muitos pacientes ainda estejam vivos ao final do período do estudo, o tempo de sobrevida destes pacientes além do corte feito pela mediana não será contabilizado. Em outras palavras, se um estudo avalia somente a SG mediana, podemos dizer que informações valiosas a respeito de sobre-

Tabela 1 Desfechos e tratamentos comumente utilizados em oncologia

Tabela 1A. Desfechos comumente utilizados em oncologia				
Desfecho	Frequentemente utilizado por agências reguladoras para aprovações?	Desfecho finalístico ou intermediário?	Adequado para quimioterápicos?	Adequado para imunoterapia?
Sobrevida global mediana	Sim	Finalístico	Sim	Sim
Sobrevida global média	Não	Finalístico	Sim	Sim
Sobrevida em 1 ano e em 2 anos	Não	Finalístico	Sim	Sim
Sobrevida livre de progressão ou doença	Sim	Intermediário	Sim	Não
Resposta objetiva	Sim	Intermediário	Sim	Não
Taxa de resposta global	Sim	Intermediário	Sim	Não
Tempo para progressão da doença	Sim	Intermediário	Sim	Não
Qualidade de vida relacionada à saúde	Sim	Finalístico	Sim	Sim

Tabela 1B. Anticorpos monoclonais e moléculas inibidoras utilizados em oncologia		
	Alvo	Principais indicações
Anticorpos monoclonais		
Rituximabe*	CD20	Linfoma não Hodgkin e leucemia linfóide crônica
Trastuzumabe	ERBB2	Câncer de mama
Cetuximabe	EGFR	Câncer colorretal†, carcinoma de cabeça e pescoço de células escamosas‡
Bevacizumabe	VEGF	Câncer colorretal, câncer de pulmão e câncer de mama
Ipilimumabe	CTLA-4	Melanoma metastático
Tempo para progressão da doença	Sim	Intermediário
Qualidade de vida relacionada à saúde	Sim	Finalístico
Pequenas moléculas inibidoras		
Imatinibe	TKs (BCR-ABL, KIT, PDGFR)	Tumor gastrointestinal estromal
Gefitinibe	TK (EGFR)	Câncer de pulmão de células não pequenas
Sunitinibe	TKs (VEGFR, PDGFR, KIT, FLT3)	Tumor gastrointestinal estromal, câncer renal
Sorafenibe	Quinases (B-Raf, VEGFR2, EGFR, PDGFR)	Câncer renal

*Em combinação com CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona); tem combinação com irinotecano ou administrado em monoterapia ou outro regime quimioterápico baseado em antraciclina; ‡em combinação com radioterapia ou em monoterapia; EGFR: receptor do fator de crescimento epidermal; FLT3: Tirocino-quinase 3 Fms-relacionado; PDGFR: receptor dos fatores de crescimento derivados de plaquetas; TK: tirosina quinase; VEGFR: receptor do fator de crescimento vascular endotelial.
 Fonte: adaptado de: Weiner, 2010; Dougan, 2009; Imai, 2006.

vida de longo prazo poderão ser desconsideradas como desfecho do estudo e, portanto, não reportadas. Teoricamente é possível, por exemplo, que as sobrevidas medianas sejam idênticas, mas que num prazo mais longo ocorram diferenças muito significativas nas taxas de sobrevidas dos diferentes grupos.

Adicionalmente à informação que o desfecho de SG mediana oferece, o desfecho “SG média” possibilita avaliar terapias não somente com relação ao ponto no tempo em que

50% dos pacientes estão mortos, mas com base em todos os pacientes que estão vivos ao final do acompanhamento do estudo, permitindo assim a identificação das terapias que efetivamente estão levando à sobrevida de longo prazo nos pacientes (Tappenden *et al.*, 2006, Davies, 2012). O uso do desfecho de SG média é especialmente interessante no caso de terapias que efetivamente têm o potencial de fornecer sobrevida de longo prazo maior que a do comparador (Altman *et al.*, 1995, Tappenden *et al.*, 2006).

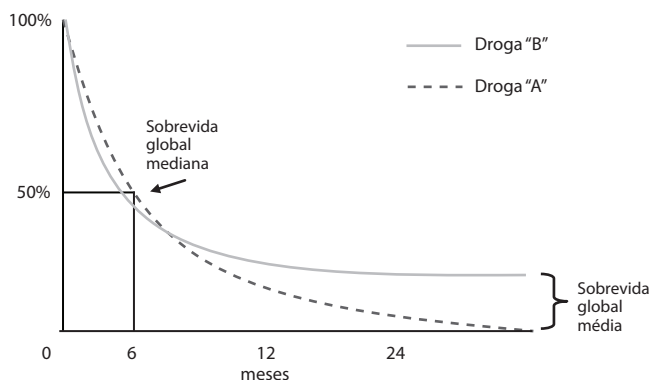


Figura 1. Curva de sobrevida estimada através do método de Kaplan-Meier

A sobrevida média pode ser estimada através do cálculo da área sob cada curva de sobrevida (Kaplan – Meier). Apesar de também ser considerado incompleto em alguns casos, quando os estudos não conseguem seguir todos os pacientes até o óbito, o final da curva de sobrevida pode ser extrapolado através de modelos paramétricos tais como os modelos de Weibull, exponencial ou Gompertz. Utilizando-se a sobrevida média, o benefício de sobrevida decorrente do uso de um tratamento *versus* outro pode ser adequadamente demonstrado através do cálculo da área entre as duas curvas de sobrevida, indicando o ganho de sobrevida média (Tappenden *et al.*, 2006, Davies, 2012).

O advento de terapias biológicas no tratamento do câncer

As terapias sistêmicas para o câncer estão divididas em quatro principais categorias: quimioterapia, terapia hormonal, terapias alvo e imunoterapia, que além de anticorpos monoclonais também envolve citocinas e vacinas, por exemplo (Lesterhuis *et al.*, 2011). Nas últimas décadas, a quimioterapia foi de grande importância em algumas doenças quimiossensíveis, como as neoplasias hematológicas e tumores germinativos. Para as demais neoplasias sólidas, o seu benefício tornou-se limitado pela resistência primária das neoplasias ou pela eventual necessidade de incremento de doses que se tornam impraticáveis devido à toxicidade desse tratamento. A hormonioterapia segue com seu importante papel, mas em um restrito número de doenças, tais como câncer de mama e próstata. O surgimento de terapias alvo e da imunoterapia vem mudando esse panorama (Lage & Crombet, 2011).

As terapias alvo são constituídas de pequenas moléculas inibidoras ou anticorpos monoclonais que atuam em alvos específicos do tumor ou no microambiente tumoral envolvidos no crescimento e progressão tumoral (Lage & Crombet, 2011, Weiner *et al.*, 2010), tais como receptores de fatores de crescimento, proteínas do ciclo celular, entre outros (Hirschowitz & Yannelli, 2009, Widakowich *et al.*, 2007). Esta especifici-

dade de ação permite preservar células saudáveis; assim, além dos benefícios em termos de eficácia, estes agentes podem trazer ganhos quanto à qualidade de vida e adesão ao tratamento, uma vez que apresentam menor toxicidade que a observada na quimioterapia tradicional. Além disso, em geral são drogas de fácil administração. O uso de terapias-alvo teve grande impacto no manejo de neoplasias como o carcinoma de células renais e carcinoma hepatocelular, (Lage & Crombet, 2011) e trouxe resultados satisfatórios ao tratamento de outros tipos de câncer como, por exemplo, mama, colón, melanoma e linfoma (Imai & Takaoka, 2006, Hodi *et al.*, 2010, Banerjee & Gore, 2009).

O conceito de imunoterapia se aplica a diversas estratégias terapêuticas que melhorem a imunidade do paciente, tais como a estimulação imunológica por estímulos exógenos, o antagonismo de vias regulatórias que induzem à tolerância imune e a ampliação da resposta imune antitumoral (por exemplo, através da expansão de células T “*tumor-reactive*”). As diversas estratégias terapêuticas utilizadas englobam anticorpos monoclonais, vacinas, interleucinas e interferons, terapia celular e outros mecanismos que levem aos processos de estimulação imunológica descritos anteriormente. Ao agir via sistema imune e não através da agressão direta ao tumor (como é o caso da quimioterapia ou mesmo da terapia-alvo), a imunoterapia pode gerar novos efeitos e padrões de resposta ao tratamento. Por exemplo, respostas como doença estável, remissão completa e resposta parcial podem ser observadas após um aumento inicial da carga tumoral; esse aumento do tumor, que muitas vezes precede a resposta imune antitumoral, pode refletir o momento em que a resposta imune ainda não se desenvolveu completamente, ou a presença de um infiltrado imunocelular transitório, com ou sem edema (Wolchok *et al.*, 2009, Dougan & Dranoff, 2009, Hodi, 2008).

Tanto as terapias alvo como algumas imunoterapias podem ser utilizadas em monoterapia ou em combinação com a quimioterapia e radiação. Mesmo sendo consideradas de alto custo, essas novas terapias em oncologia podem trazer ganho em termos de valor clínico e econômico do tratamento, uma vez que, além das vantagens em termos de eficácia avaliada por desfechos como SG e SLP, evitam a utilização de outras terapias ineficazes, podem minimizar o surgimento de eventos adversos e, eventualmente, modificam a qualidade de vida relacionada à saúde (Ferrusi *et al.*, 2011, Amir *et al.*, 2011). Exemplos de terapias-alvo e imunoterapias, seus modos de ação e principais indicações estão descritos na Tabela 1B.

Discussão

Estudo de caso

Conforme discutido anteriormente, a avaliação de novas tecnologias em saúde deve considerar o seu valor agregado,

que engloba, entre outros atributos, a eficácia do tratamento. A imunoterapia com anticorpos monoclonais surge como um novo paradigma no tratamento do câncer, ao estimular mecanismos naturais de defesa antitumoral, evitar eventos adversos relacionados à quimioterapia e propiciar o potencial de sobrevida em longo prazo para os pacientes. Mas como saber se os desfechos utilizados para a análise desta nova tecnologia estão corretos ou adequados para capturar seus riscos e benefícios potenciais? Para a avaliação desta questão, será discutido um estudo de caso envolvendo o tratamento do melanoma metastático com ipilimumabe.

O melanoma maligno é o mais agressivo entre os tipos de câncer de pele, envolvendo, geralmente, camadas profundas da derme e linfonodos e apresentando metástases à distância. Estimou-se para o ano de 2012, 6.230 novos casos de melanoma no Brasil, sendo 3.170 em homens e 3.060 em mulheres. As maiores taxas estimadas em ambos os sexos foram observadas para a região Sul do país (INCA, 2011). Apesar de representar menos de 5% dos casos, o melanoma é responsável por 80 a 85% dos óbitos associados ao câncer de pele no Brasil e por 1% de todos os óbitos associados ao câncer (Mendes *et al.*, 2010). As análises de bases de dados de registro de neoplasias no Brasil e em outros países indicam uma tendência temporal de aumento na incidência e nas taxas de mortalidade por melanoma avançado ao longo das duas últimas décadas (Mendes *et al.*, 2010).

Até o momento, a sobrevida mediana do paciente com melanoma metastático é de 7 meses e a taxa de sobrevida em 5 anos fica abaixo dos 10%, fazendo com que este seja considerado um dos tipos de câncer com menor comprovação de tratamento efetivo (Beguerie *et al.*, 2010). De fato, estudos indicam resistência ao tratamento padrão com agentes quimioterápicos (Thumar & Kluger, 2011, Jilaveanu *et al.*, 2009, Lorigan *et al.*, 2008). Sabe-se que o melanoma é um tumor altamente imunogênico, o que levou ao emprego de alternativas de imunoterapia na pesquisa e tratamento desta doença, como a utilização de BCG, interferon e interleucina 2. Entretanto, as respostas clínicas a estas abordagens de imunoterapia se mostraram geralmente pouco efetivas até o momento (Thumar & Kluger, 2011, Jilaveanu *et al.*, 2009, Lorigan *et al.*, 2008).

A primeira imunoterapia baseada em anticorpos desenvolvida para o tratamento do melanoma metastático é o ipilimumabe, um anticorpo monoclonal que estimula a imunidade antitumoral ao bloquear um mecanismo regulador (inibitório) da resposta imune normal – um antígeno de superfície do linfócito T ativado, o CTLA4 (Lesterhuis *et al.*, 2011, Lorigan *et al.*, 2008, Sharma *et al.*, 2011, Komenaka *et al.*, 2003, Piérard *et al.*, 2012, Hamid *et al.*, 2011).

Ensaio clínico realizados com ipilimumabe demonstraram que a resposta ao tratamento pode ter padrões distintos aos comumente observados com o uso de quimioterapia ou mesmo terapias-alvo. Pacientes tratados com ipilimumabe

apresentaram taxa de resposta objetiva variando de 5 a 20% e taxa de controle da doença variando de 5 a 30%. Também podem ser observadas respostas mais tardias ou respostas após aumento inicial da carga tumoral, causado por reação inflamatória local, o que torna as avaliações radiológicas e os critérios de resposta tumoral tradicionais pouco informativos ou mesmo inadequados para se estimar os reais efeitos da terapia (Thumar & Kluger, 2011, Jilaveanu *et al.*, 2009, Lorigan *et al.*, 2008, Sznol, 2009). Outra observação dos estudos clínicos com ipilimumabe é a possibilidade de resposta clínica duradoura, levando à estabilização dos sintomas e a SG de longo prazo, quando comparada a outros tratamentos previamente disponíveis (Lesterhuis *et al.*, 2011, Thumar & Kluger, 2011, Lorigan *et al.*, 2008, Sharma *et al.*, 2011, Komenaka *et al.*, 2003, Piérard *et al.*, 2012, Hamid *et al.*, 2011).

A toxicidade associada ao ipilimumabe também difere substancialmente daquela associada à quimioterapia citotóxica, sendo principalmente relacionada à imunidade. Eventos adversos dermatológicos como rash, vitiligo e prurido, eventos gastrointestinais que incluem colite com diarreia, sangramento e perfuração intestinal e eventos endócrinos como hipofisite, adrenalite e tireoidite, são as principais toxicidades observadas nos pacientes tratados com ipilimumabe. O manejo dessas toxicidades deve ser realizado conforme guias específicos de tratamento, que podem incluir a administração de corticosteróides ou outros imunossupressores (Jilaveanu *et al.*, 2009, Lorigan *et al.*, 2008).

Uma vez que o valor clínico do tratamento com ipilimumabe para pacientes com melanoma avançado previamente tratado se destaca exatamente pelo fato de apresentar uma maior sobrevida de longo prazo (quase o dobro das taxas de sobrevida global em um e dois anos versus o comparador), a utilização da sobrevida mediana não permite que estes resultados benéficos sejam captados e expressos adequadamente. Se, além da sobrevida mediana fosse calculada também a média de sobrevida, todo o período de seguimento estaria sendo contemplado, uma vez que a média corresponde à área sob a curva de sobrevida, permitindo que haja a análise de todo o período (Figura 1) (Barker, 2009, Hodi, 2010).

A fim de comprovar a diferença entre os resultados obtidos utilizando diferentes formas de mensuração para o desfecho de SG, Karweit *et al.* (2011) avaliaram o valor clínico de diversas terapias em oncologia. Foram selecionados nove tratamentos biológicos para doença metastática com eficácia comprovada em termos de aumento de SG *versus* os comparadores. Os tratamentos avaliados foram: bevacizumabe para câncer colorretal e câncer de pulmão não pequenas células subtipo não escamoso (Genentech, 2012a, 2012b, 2012c, Sandler *et al.*, 2006); sunitinibe para carcinoma de células renais (Pfizer, 2012); sorafenibe para carcinoma hepatocelular (HealthCare, 2012); lenalidomida para mieloma múltiplo (Hoyle *et al.*, 2008, Celgene, 2012a, 2012b); ipilimumabe para melanoma previamente trata-

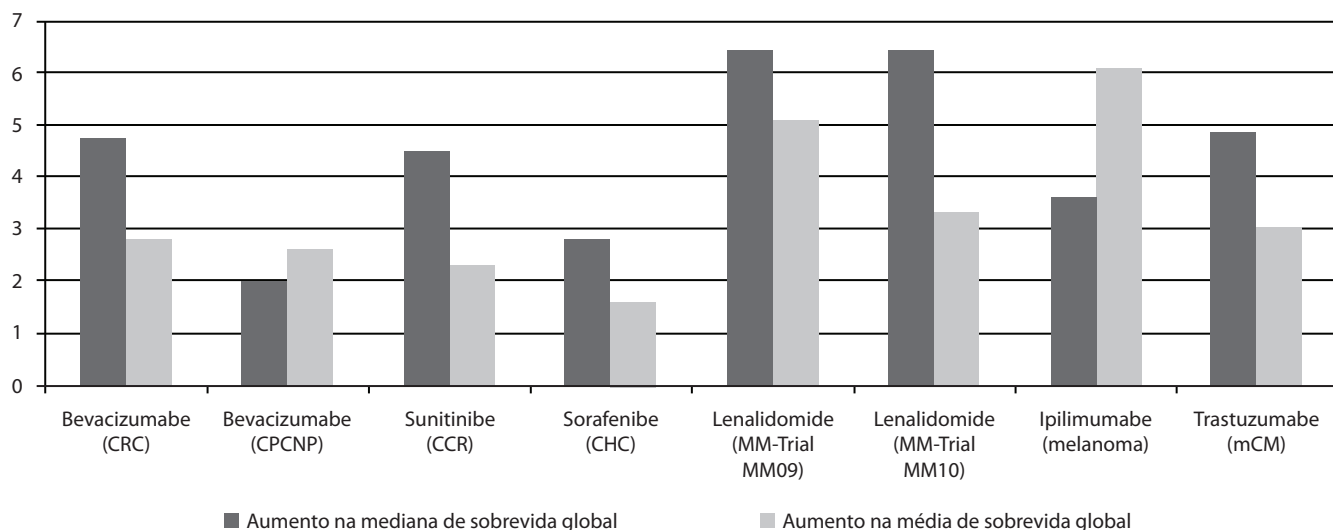


Figura 2. Aumento na sobrevida global média e mediana (em meses)

CRC: câncer colorretal; CPCNP: câncer de pulmão de células não pequenas; CCR: carcinoma de células renais; CHC: carcinoma hepatocelular; MM: mieloma múltiplo; mCM: câncer de mama metastático.

Fonte: Karweit, 2011.

do (Hodi, 2010); e trastuzumabe para câncer de mama (Slamon *et al.*, 2001). Foi então calculada a sobrevida com estes agentes através da mediana de SG e média de SG, a partir dos ensaios clínicos publicados para cada uma das terapias.

De acordo com os resultados, pode-se perceber que estes variam conforme a métrica utilizada para a mensuração da SG. Para o ipilimumabe e o bevacizumabe (em câncer de pulmão de células não pequenas), por exemplo, a análise da sobrevida pela média de sobrevida indicou uma melhor SG do que a análise pela mediana de sobrevida (Figura 2). A lenalidomida apresentou os desfechos mais favoráveis em termos de mediana de SG, porém, teve seu valor reduzido quando avaliada pela média de SG.

Percebe-se, desta forma, que de acordo com o desfecho selecionado e com a forma como ele é mensurado, para um mesmo benefício (sobrevida), pode-se obter resultados variáveis. A mediana não foi capaz de capturar de forma completa o valor ou benefício de alguns agentes em oncologia, especialmente aqueles que propiciam um benefício a longo prazo (Figura 2). A mediana pode ser compreendida como um retrato de um momento, ou seja, o intervalo de tempo em que 50% dos pacientes apresentaram o evento. Mas ela não captura adequadamente diferenças observadas entre os tratamentos para os pacientes que sobreviveram por um tempo mais prolongado. Isto é, a mediana não captura o valor incremental de algumas terapias, quando esse valor é expresso através do final da curva de sobrevida – ou seja, quando uma parcela dos pacientes apresenta sobrevida de longo prazo. Por último, a SG média, por refletir toda a extensão da curva, incorpora o benefício obtido no final da curva de sobrevida, que são os pacientes que efetivamente mais se beneficiaram do tratamento.

Desta forma, a avaliação conjunta da sobrevida média e mediana é uma maneira mais abrangente e completa de se avaliar o benefício total dos diversos tratamentos em oncologia.

Hodi *et al.* (2010), em um ensaio clínico randomizado, duplo cego, fase 3, avaliou se o tratamento com ipilimumabe (em monoterapia ou associado à vacina peptídica gp100) para pacientes com melanoma avançado previamente tratado seria capaz de aumentar a SG dos pacientes, quando comparado à monoterapia com gp100. Os pacientes foram acompanhados por até 55 meses. As medianas de SG para o grupo tratado com ipilimumabe em monoterapia e gp100 foram comparadas às estimativas não paramétricas da sobrevida média (área sob a curva de sobrevida de Kaplan-Meier) por um horizonte temporal de 4 anos. A mediana de SG no grupo controle (gp100) foi de 6,4 meses enquanto no grupo em uso de ipilimumabe em monoterapia, a mediana foi de 10,1 meses, com diferença entre elas de 3,7 meses. O cálculo da média de SG para os mesmos grupos demonstrou valores de 11,5 meses e 17,6 meses, respectivamente, com uma diferença entre os grupos de 6,1 meses, favorável ao tratamento com ipilimumabe (Davies *et al.*, 2011, Annemans *et al.*, 2011). Estes resultados comprovam que o uso de diversos desfechos, tais como SG média ou taxa de sobrevida além da simples utilização da mediana, são capazes de melhor capturar os benefícios de sobrevida até o final do estudo.

Conclusão

O avanço das modalidades terapêuticas disponíveis em oncologia é notável, e a avaliação adequada do valor agregado dessas terapias é fundamental no processo decisório sobre

a incorporação das mesmas. Para que se obtenha o máximo possível de informações acerca dos benefícios de cada tratamento e seu valor clínico, devem-se avaliar todos os desfechos de interesse e através de diferentes metodologias, para que se obtenha o máximo de informações possíveis. No caso avaliado, sobre o uso de ipilimumabe em pacientes com melanoma avançado previamente tratado, verifica-se que a utilização exclusiva da mediana de SG como desfecho clínico não foi capaz de expressar os benefícios tardios do tratamento em termos de prolongamento da sobrevida, o que traz a necessidade de se complementar a avaliação com o uso de outras medidas capazes de melhor refletir os benefícios a longo prazo, tais como a sobrevida média. Esses conceitos, quando compreendidos pelos profissionais médicos, gestores da saúde e mesmo pacientes (esses últimos, também importantes decisores sobre a adoção ou não de tecnologias), podem auxiliar a tomada de decisão de forma abrangente e eficiente, pois benefícios globais das diferentes tecnologias são considerados no processo.

Referências bibliográficas

- Altman DG, De Stavola BL, Love SB, Stepniwka K. Review of survival analyses published in cancer journals. *Br J Cancer*. 1995 Aug;72(2):511–8.
- American Cancer Society. The global economic cost of cancer. 2010. p. 1–10.
- Amir E, Seruga B, Martinez-Lopez J, Kwong R, Pandiella A, Tannock IF, *et al*. Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs. *J Clin Oncol*. 2011 Jun 20;29(18):2543–9.
- Annemans L, Asukai Y, Barzey V, Kotapati S, Leens M, Van Baardewijk M, *et al*. Extrapolation in oncology modelling: novel methods for novel compounds. *ISPOR 14th Annual European Congress 2011 nov 5-8*.
- Banerjee S, Gore M. The future of targeted therapies in ovarian cancer. *The oncologist*. 2009. p. 706–16.
- Barker C. The Mean, Median, and Confidence Intervals of the Kaplan–Meier Survival Estimate—Computations and Applications. *The American Statistician*. 2009 Feb;63(1):78–80.
- Beguerie JR, Xingzhong J, Valdez R P. Pharmacology and therapeutics : Review Tamoxifen vs . non-tamoxifen treatment for advanced melanoma : a meta-analysis. *Int J Dermatol*. 2010;49(1194–202).
- Bittencourt R, Scaletzky A, Boehl JAR. Perfil epidemiológico do câncer na rede pública em Porto Alegre – RS. *Rev Bras Cancerol*. 2004;50(2):95–101.
- Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiologia explicada – Análise de Sobrevida. *Acta Urológica*. 2009;26(4):33–8.
- Brasil. Ministério da Saúde. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde, 2010.
- Bustamante-Teixeira MT, Faerstein E, Latorre M. Técnicas de análise de sobrevida. *Cadernos de saúde pública*. 2002;18(3):579–94.
- Celgene Corporation R. Revlimid (lenalidomide) [Internet]. Prescribing information. [cited 2012 Jan 19]. Available from: http://www.revlimid.com/pdf/REVLIMID_PI.pdf
- Celgene Ltd R. Revlimid summary of product characteristics [Internet]. [cited 2012 Jan 19]. Available from: www.medicines.org.uk/EMC/medicine/19841/SPC/Revlimid/
- Cuce Nobre MR, Bernardo WM, Jatene FB. A prática clínica baseada em evidências: parte III Avaliação crítica das informações de pesquisas clínicas. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2004;50(2):221–8.
- Davies A, Briggs A WS, Kotapati S, Schneider J, Ebeid O *et al*. Mean vs. median overall survival (OS) for describing value of new cancer therapies: a case study. *ISPOR 14th Annual European Congress 2011 nov 5-8*.
- Davies A. The ends justify the mean: outcome measures for Estimating the value of new cancer therapies. *Health Outcomes Res Med*. 2012;3(1):e25–e6.
- Dougan M, Dranoff G. Immune therapy for cancer. *Annu Rev Immunol*. 2009 Jan;27:83–117.
- Economist Intelligence Unit R. Breakaway: the global burden of cancer— challenges and opportunities. Economist Intelligence Unit Limited; 2009.
- El Dib R P. Como praticar a medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras*. 2007 Mar;6(1):1–4.
- Ferrusi BL, Leigh NB, Kulin NA, Marshall DA. Do Economic Evaluations of Targeted Therapy Provide Support for Decision Makers ? *J Oncol Pract*. 2011;7(35).
- Garrison LP. Rewarding value creation to promote innovation in oncology: The importance of considering the global product life cycle. *The Oncologist*. 2010 Jan;15(Suppl 1):49–57.
- Genentech Inc R. Avastin (bevacizumab) [Internet]. Prescribing information. [cited 2012 Jan 19]. Available from: <http://www.gene.com/gene/products/information/pdf/avastin-prescribing.pdf>
- Genentech Inc R. Overall survival: efficacy results from Study E4599 [Internet]. [cited 2012 Jan 19]. Available from: <http://www.avastin.com/avastin/hcp/lung/efficacy/survival/index.html>
- Genentech Inc R. Significant survival benefits seen in first-line MCRC with Avastin plus IV 5-FU—containing regimens. [Internet]. [cited 2012 Jan 19]. Available from: <http://www.avastin.com/avastin/hcp/crc/efficacy/IFL/index.html>
- Gray, J A. Evidence-based public health--what level of competence is required? *J Public Health Med*. 1997 Mar;19(1):65–8.
- Hamid O, Boasberg PD, Rosenthal K, O'Day S. Systemic treatment of metastatic melanoma: new approaches. *J Surg Oncol*. 2011 Sep;104(4):425–9.
- HealthCare B, Pharmaceuticals Inc R. Nexavar (sorafenib) [Internet]. Prescribing information. [cited 2012 Jan 19]. Available from: http://berlex.bayerhealthcare.com/html/products/pi/Nexavar_PI.pdf
- Hirschowitz EA, Yannelli JR. Immunotherapy for lung cancer. *Proc Am Thorac Soc*. 2009 Apr 15;6(2):224–32.
- Hodi FS, Butler M, Oble DA, Seiden MV, Haluska FG, Kruse A *et al*. Immunologic and clinical effects of antibody blockade of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 in previously vaccinated cancer patients. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Feb 26;105(8):3005–10.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010 Aug 19;363(8):711–23.
- Hoyle M, Rogers G, Garside R, Moxham T, Stein K *et al*. The clinical and cost effectiveness of lenalidomide for multiple myeloma in people who have received at least one prior therapy: an evidence review of the submission from celgene. [Internet]. Exeter: PenTAG; 2008 [cited 2012 Jan 19]. Available from: <http://www.hta.ac.uk/erg/reports/1746.pdf>
- Imai K, Takaoka A. Comparing antibody and small-molecule therapies for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2006 Sep;6(9):714–27.
- INCA – Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. A situação do câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2006.
- INCA – Brasil, Ministérios da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011.
- Jilaveanu LB, Aziz SA, Kluger H. Chemotherapy and biologic therapies for melanoma: do they work? *Clin Dermatol*. Elsevier Inc.; 2009;27(6):614–25.
- Kaplan RS, Porter ME. How to solve the cost crisis in health care. *Harvard business review*. 2011 Nov;89(11):46–64.
- Karweit J, Nanavati S, van Baardewijk M, Wagner S, Kotapati S. Assessing relative clinical value across tumor types in metastatic disease. *ISPOR 14th Annual European Congress 2011 nov 5-8*.
- Komenaka I, Hoerig H, Kaufman H. Immunotherapy for melanoma. *Clin Dermatol*. 2003;22(3):251–65.
- Lage A, Crombet T. Control of advanced cancer: the road to chronicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2011 Mar;8(3):683–97.
- Lesterhuis WJ, Haanen JBAG, Punt CJA. Cancer immunotherapy - revisited. *Nat Rev Drug Discov*. 2011. Nature Publishing Group; 2011 Jan;10(8):591–600.
- Lorigan P, Eisen T, Hauschild A. Systemic therapy for metastatic malignant melanoma – from deeply disappointing to bright future? *Exp Dermatol*. 2008;17(5):383–94.
- Machado KKM, Katz A, Buyse M, Saad E. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. *Rev Assoc Med Bras*. 2010;56(5):493–516.
- Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53(6):471–85.

- Mendes GL, Koifman RJ, Koifman S. Mortality frequency and trends attributed to melanoma in Brazil from 1980-2005. *J Toxicol Environ Health A*. 2010 Jan;73(13-14):850-7.
- Nita ME, Secoli SR, Nobre M, Ono-Nita S. Health technology assessment: research methodology. *Arq Gastroenterol*. 2009;46(4):252-6.
- Pfizer Inc r. SUTENT Efficacy in first-line metastatic RCC. [Internet]. [cited 2012 Jan 19]. Available from: <http://www.pfizerpro.com/hcp/oncology/sutent/efficacy>
- Piérard GE, Aubin F, Humbert P. Ipilimumab , a Promising Immunotherapy with Increased Overall Survival in Metastatic Melanoma? *Dermatol Res Pract*. 2012;182157.
- Porter ME. What is Value in Health Care? *The New England Journal of Medicine*. 2010;363(26):2477-81.
- Rached RA, Oliveira MCM, Rached RDVA, Messias ERR, Cavalheiro Filho C. Desfechos intermediários e finais utilizados em diferentes desenhos de pesquisa clínica. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MRC, Ono-Nita SK, Campino ACC, Sarti FM, *et al.*, editors. *Avaliação de tecnologias em saúde: evidência clínica, análise econômica e análise de decisão*. Porto Alegre: Artmed; 2010. p. 31-41.
- Sandler A, Gray R, Perry M, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, Lilenbaum R *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2542-50.
- Sedgwick P, Joeke K. Survival (time to event) data: median survival times. *British medical journal*. 2011;343:1-2.
- Sharma P, Wagner K, Wolchok JD, Allison JP. Novel cancer immunotherapy agents with survival benefits: recent successes and next steps. *Nat Rev Cancer*. 2011;11:805-12.
- Slamon DJ, Leyand-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*. 2001;344(11):783-92.
- Souza RJSP, Mattedi AP RM, Corrêa MP, Duarte E. Estimativa do custo do tratamento de câncer de pele tipo melanoma no Estado de São Paulo - Brasil. *An Bras Dermatol*. 2009 Jul;84(3):237-43.
- Sznol M. Betting on immunotherapy for melanoma. *Curr Oncol Rep*. 2009 Sep;11(5):397-404.
- Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological issues in the economic analysis of cancer treatments. *Eur J Cancer*. 2006 Nov;42(17):2867-75.
- Thumar JR, Kluger H. Ipilimumab: a promising immunotherapy for melanoma. *Oncology (Williston)*. 2011 Dec;24(14):1280-8.
- Tunis S R. Reflections on science, judgment, and value in evidence-based decision making: a conversation with David Eddy by Sean R. Tunis. [Interview]. *Health aff (Millwood)*. 2007;26(4):w500-15.
- Weiner LM, Surana R, Wang S. Monoclonal antibodies: versatile platforms for cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol*. Nature Publishing Group; 2010 May;10(5):317-27.
- Widakowich C, De Castro G, De Azambuja E, Dinh P, Awada A. Review: side effects of approved molecular targeted therapies in solid cancers. *Oncologist*. 2007 Dec;12(12):1443-55.
- Wolchok JD, Hoos A, O'Day S, Weber JS, Hamid O, Lebbé C, *et al.* Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res*. 2009 Dec 1;15(23):7412-20.