

Análise de custo-efetividade de pemetrexede + cisplatina versus paclitaxel + carboplatina versus paclitaxel + carboplatina + bevacizumabe no tratamento de câncer de pulmão células não pequenas avançado sem tratamento prévio

Cost-effectiveness analysis of pemetrexed + cisplatin versus paclitaxel + carboplatin versus paclitaxel + carboplatin + bevacizumab in patients with advanced non-small cell lung cancer without previous treatment

Camila Pepe Ribeiro de Souza¹, Luciano Paladini², Roberta Dyonisio Canaveira Monteiro³, Bernardo Lembo Conde de Paiva³

Palavras-chave:

custo, custo-efetividade, pemetrexede, câncer de pulmão

Keywords:

cost, cost-effectiveness, pemetrexed, lung cancer

RESUMO

Introdução: De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc / OMS), o câncer de pulmão é uma das neoplasias mais incidentes em todo o mundo. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou que, em 2010, 27.630 casos novos de câncer de pulmão aconteceriam, tornando essa a quarta neoplasia de maior incidência no país. Com relação ao número de óbitos, é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 20.485 mortes por câncer de pulmão no ano de 2008 no Brasil. **Objetivo:** Elaborar análise de custo-efetividade do tratamento de primeira linha com pemetrexede + cisplatina (PC) comparado à carboplatina + paclitaxel (CP) e ao bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel (BCP) em pacientes com câncer de pulmão células não pequenas avançado (CPCNP), sob a perspectiva do sistema privado de saúde. **Métodos:** Modelo de Markov foi desenvolvido para comparar as três alternativas de tratamento em pacientes com CPCNP. Os desfechos utilizados foram sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) no horizonte de tempo de três anos. Dados epidemiológicos e de eficácia foram obtidos de revisão da literatura. Dados de custos foram obtidos da lista de preços da CMED para medicamentos (CMED, 2011), Revista Simpro para materiais (Revista SIMPRO, 2011), e CBHPM para exames e procedimentos (CBHPM, 2010). Os resultados foram expressos como razão de custo-efetividade incremental (RCEI) por anos de vida salvos e anos de vida livres de progressão. Análise de sensibilidade probabilística foi realizada sobre os principais parâmetros do modelo. **Resultados:** Em comparação ao BCP, PC reduz custo e aumenta SG em 0,05 anos, sendo a alternativa de tratamento dominante. Em comparação à CP, PC aumenta SG em 0,15 anos e SLP em 0,10 anos, sendo mais eficaz e com menor custo. **Conclusão:** Esse modelo sugere que o PC é o medicamento com maior eficácia no tratamento de primeira linha de pacientes com CPCNP no Brasil. PC é dominante em termos de SG comparado ao BCP, e é dominante em termos de SG e SLP comparado a CP.

ABSTRACT

Introduction: According to the International Agency for Research on Cancer (Iarc/WHO), lung cancer is one of the most prevalent neoplasms worldwide. In Brazil, National Cancer Institute (INCA) estimated that in 2010 27,630 new cases of lung cancer would happen, making this the fourth highest incidence of cancer in the country. Related to the number of deaths, cancer is responsible for higher mortality, with 20,485 deaths due to lung cancer in 2008 in Brazil. **Objective:** To develop

Recebido em: 27/06/2012 Aprovado para publicação em: 11/07/2012

1 Medinsight, São Paulo, Brasil, 2 Evidências, São Paulo, Brasil, 3 Eli Lilly, São Paulo, Brasil

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: Medinsight

Fontes de financiamento: Esse estudo recebeu o suporte financeiro da Eli Lilly do Brasil Ltda., São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência: Camila Pepe Ribeiro de Souza, Av. Adolfo Pinheiro, 2058 – 12º andar – Alto da Boa Vista – São Paulo – SP – CEP 04734-003, Tel.: +55 11 2161 8200, Fax: +55 11 2161 8240, e-mail: camilapepe@medinsight.com

a cost-effectiveness analysis comparing the first-line treatment with pemetrexed + cisplatin (PC) with carboplatin + paclitaxel (CP) and bevacizumab + carboplatin + paclitaxel (BCP) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), under private health care system perspective. **Methods:** A Markov model was developed to compare the three treatment alternatives for patients with NSCLC. The outcomes used were progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), for the time horizon of three years. Epidemiological data and efficacy data were obtained from literature review. Cost data were obtained from CMED price list to drugs, Revista Simpro to materials and CBHPM to tests and procedures. The results were expressed as incremental cost-effectiveness ratio (ICER) per life year saved and progression free life years. Probabilistic sensitivity analysis was performed on the main parameters of the model. **Results:** Compared to BCP, the PC reduces cost and increases the OS at 0.05 years, being the dominant treatment alternative. Compared to CP, the PC increases the OS at 0.15 years and the PFS at 0.10 years, being more effective and cheaper. **Conclusion:** This model suggests that PC is the drug more effective in first-line treatment of patients with NSCLC in Brazil. PC is dominant in terms of OS compared to BCP, and is dominant in terms of OS and PFS compared to CP.

Introdução

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer (Iarc / OMS), o câncer de pulmão é a neoplasia mais incidente em todo o mundo (excetuando-se o câncer de pele não melanoma), com uma estimativa de 1.520.000 casos novos no ano de 2008. Dados do programa americano de vigilância, epidemiologia e resultados finais (Surveillance, Epidemiology and End Results / SEER) mostram que, embora o número de casos novos e a mortalidade do câncer de pulmão venham se reduzindo nos últimos anos, essa ainda é a neoplasia de maior incidência (estimativa de 222.520 casos novos em 2010) e responsável pelo maior número de mortes (estimativa de 157.300 mortes em 2010) nos Estados Unidos (Jemal *et al.*, 2010). No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam, para o ano de 2010, 27.630 casos novos de câncer de pulmão tornando, essa, a quarta neoplasia de maior incidência no país (a segunda no sexo masculino e a quarta no feminino, excetuando-se o câncer de pele não melanoma) (INCA, 2009). Com relação ao número de óbitos, o câncer de pulmão é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 20.485 mortes no Brasil em 2008. Não há dados brasileiros representativos e de qualidade sobre estadiamento ao diagnóstico. Nos Estados Unidos, aproximadamente 85% dos casos de câncer de pulmão são do tipo células não pequenas – CPCNP – (desses, 44% são de histologia adenocarcinoma) e 54% dos pacientes apresentam-se com metástases à distância no momento do diagnóstico, com outros 22% apresentando envolvimento regional com alto risco de metastatização.

O tratamento quimioterápico com base em platina por quatro a seis ciclos, para pacientes portadores de CPCNP

avançado (EC IIIB/IV) e com índice de desempenho adequado, resulta em aumento de sobrevida sem deterioração da qualidade de vida dos pacientes (NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group, 2008) sendo o tratamento considerado padrão para tais casos (Azzoli *et al.*, 2009; D'Addario *et al.*, 2009; Ettinger *et al.*, 2010). Entretanto, um platô de atividade das combinações de quimioterápicos parece ter sido atingido com a demonstração, por exemplo, da não superioridade de esquemas com três agentes versus esquemas com dois agentes (Delbaldo *et al.*, 2004), da ausência de benefício consistente em sobrevida gerada pela manutenção do mesmo regime quimioterápico por mais de quatro a seis ciclos (Soon *et al.*, 2009) e da equivalente eficácia terapêutica observada pelos diferentes regimes contendo quimioterápicos ditos de “terceira geração” – taxanos, gencitabina, vinorelbina (Schiller *et al.*, 2002; Grossi *et al.*, 2009).

Alguns agentes terapêuticos mais recentemente desenvolvidos, como pemetrexede, bevacizumabe e erlotinibe, mostraram atividade no tratamento do CPCNP. Pemetrexede é um agente quimioterápico cuja atividade se dá pela inibição da enzima timidilato sintase, resultando em diminuição da timidina necessária para síntese da pirimidina, e pela inibição da dihidrofolato redutase e glicinamida ribonucleotideo formil transferase, envolvida na síntese de purina; portanto, trata-se de agente com mecanismo de ação distinto dos demais agentes utilizados na prática clínica.

Objetivo

Avaliar a efetividade e a segurança de pemetrexede no tratamento de CPCNP, nas diversas situações em que foi estu-

dado. Além disso, realizar análise de custo-efetividade, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, comparando o uso de pemetrexede combinado à cisplatina (PC) com carboplatina associada ao paclitaxel (CP) e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel (BCP) em pacientes com CPCNP avançado em primeira linha de tratamento.

Métodos

Tipo de estudo e intervenções

O tipo de análise desenvolvida foi a análise de custo-efetividade, com base em um Modelo de Markov. Para o desenvolvimento desse modelo matemático foi elaborada a seguinte comparação: tratar os pacientes portadores de CPCNP, em primeira linha de tratamento, com PC, CP ou BCP.

População-alvo

Pacientes com CPCNP avançado sem tratamento prévio.

Perspectiva

Sistema Suplementar de Saúde.

Estrutura do modelo

O modelo de Markov elaborado acompanhou os pacientes com CPCNP avançado sem tratamento prévio ao longo do curso natural da doença até o final de sua vida, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram: sobrevida livre de progressão, progressão e morte.

Foram considerados ciclos de 21 dias, ou seja, a cada 21 dias foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde. A Figura 1 representa a estrutura do modelo.

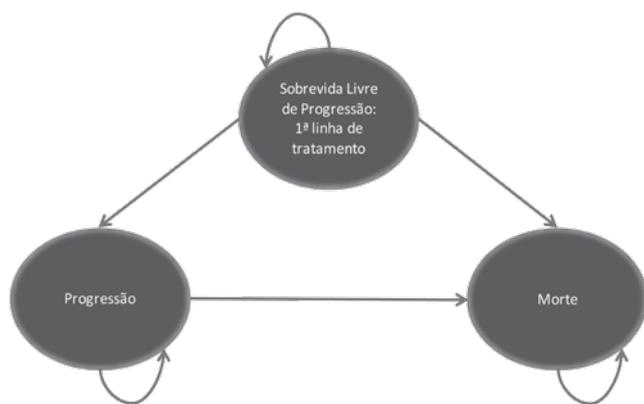


Figura 1: Estrutura do modelo de Markov

O paciente inicia o tratamento com pemetrexede associado à cisplatina ou carboplatina associada ao paclitaxel ou bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel no estado de sobrevida livre de progressão. Ao longo dos ciclos de Markov, os pacientes livres de progressão podem permanecer nesse estado, evoluir para o estado de progressão ou morrer. Pacientes em estado de progressão podem permanecer nesse estado ou morrer.

Foi analisado o horizonte de tempo de 3 anos, de forma a refletir o horizonte de vida dos pacientes acompanhados no modelo. Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos a partir do segundo ano de análise. Os desfechos de saúde considerados foram anos de vida salvos e anos de vida livres de progressão. Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, exames, procedimentos e follow-up.

Dados de eficácia

Revisão e análise crítica da literatura foram realizadas com o objetivo de avaliar a efetividade e a segurança do pemetrexede no tratamento de CPCNP. Como os dados de eficácia estavam reportados em mais de um estudo, foram desenvolvidas metanálises para compilar os resultados disponíveis na literatura.

Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva suplementar e resumem-se a medicamentos, materiais, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos e hospitalizações. O custo de PC, CP e BCP foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Os preços dos medicamentos de referência foram considerados (CMED, 2011).

Para os esquemas de tratamento de administração intravenosa, foi considerado um custo de infusão para cada aplicação dos medicamentos. Os custos unitários dos materiais foram obtidos da Revista Simpro. O custo associado ao melhor cuidado de suporte foi obtido do estudo de Fernandes e colaboradores (Fernandes, 2008). Esse custo foi ajustado de acordo com a taxa de inflação segundo a Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas (FIPE, 2011).

O padrão de tratamento de eventos adversos foi obtido a partir da opinião de especialistas por meio de um questionário para captação das condutas de tratamento para os eventos avaliados no modelo. O painel era composto por três médicos que, no questionário, indicaram a utilização adequada de recursos para cada evento. As respostas foram recebidas por e-mail e compiladas, e realizou-se um encontro presencial com os especialistas para que, a partir de um

debate, fosse encontrada uma resposta comum entre eles para todos os itens.

Os custos de procedimentos foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) e as diárias de hospitalização foram estimadas a partir do Boletim PROAHSa no 57 – Categoria A (CBHPM, 2010).

Análise de sensibilidade

Visando a quantificação da incerteza envolvida no estudo e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística, através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de eficácia (probabilidade de eventos) e taxa de desconto foi atribuída à distribuição de probabilidade Beta e, para os parâmetros de custos, ela foi atribuída à distribuição de probabilidade Gama.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0).

Resultados

Dados clínicos e de segurança

Uma metanálise comparou o uso de pemetrexede associado à carboplatina com carboplatina associada ao paclitaxel, com base no desfecho de sobrevida global utilizando os dados do estudo de Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*, 2008), e do estudo de Gronberg e colaboradores (Gronberg *et al.*, 2009). O estudo de Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*

et al., 2008) compara o uso de pemetrexede + cisplatina com o uso de cisplatina + gencitabina, e o estudo de Gronberg e colaboradores (Gronberg *et al.*, 2009) compara o uso de pemetrexede + carboplatina com o uso de carboplatina + gencitabina. Assim, para compilar os dados desses dois estudos em uma metanálise, assumiu-se que as platinas têm efeito de classe, sendo assim, cisplatina e carboplatina são equivalentes, e que cisplatina + gencitabina é equivalente à carboplatina + paclitaxel (Schiller *et al.*, 2002). Esse resultado está apresentado na Figura 2. Não foi realizada metanálise desses dois estudos considerando o desfecho de sobrevida livre de progressão, pois esse dado só está disponível no estudo do Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*, 2008).

Outra metanálise baseou-se nos estudos de Sandler e colaboradores (Sandler *et al.*, 2006) e no estudo de Reck e colaboradores (Reck *et al.*, 2009) comparando o uso de bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel com carboplatina + paclitaxel, usando os desfechos de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Para essa compilação também foi assumido que cisplatina + gencitabina é equivalente à carboplatina + paclitaxel (Schiller *et al.*, 2002). Os gráficos dessa metanálise estão apresentados nas Figuras 3 e 4.

O hazard ratio para sobrevida livre de progressão na comparação de pemetrexede + cisplatina com carboplatina + paclitaxel considerado foi de 0,90 (IC 95%: 0,79 – 1,02), oriundo do estudo de Scagliotti e colaboradores (Scagliotti *et al.*, 2008). O hazard ratio para sobrevida global dessa mesma comparação foi de 0,85 (IC 95%: 0,73 – 0,99) (Figura 2). O hazard ratio para sobrevida global na comparação de bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel com carboplatina + paclitaxel foi de 0,90 (IC 95%: 0,69 – 1,17) e para sobrevida livre de progressão foi de 0,73 (IC 95%: 0,59 – 0,90) (Figuras 3 e 4). Como para o modelo econômico precisamos do hazard ratio da comparação de pemetrexede + cisplatina com bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel, o programa Indirect Com-

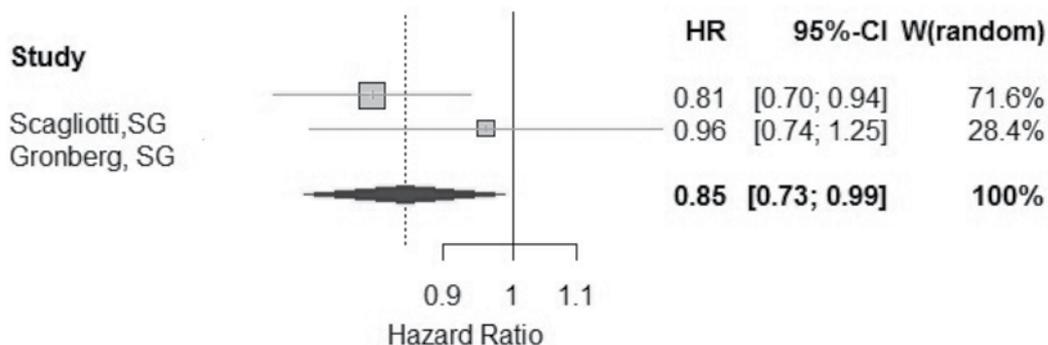


Figura 2: Resultado da metanálise para Sobrevida Global (pemetrexede+carboplatina vs. carboplatina+paclitaxel)

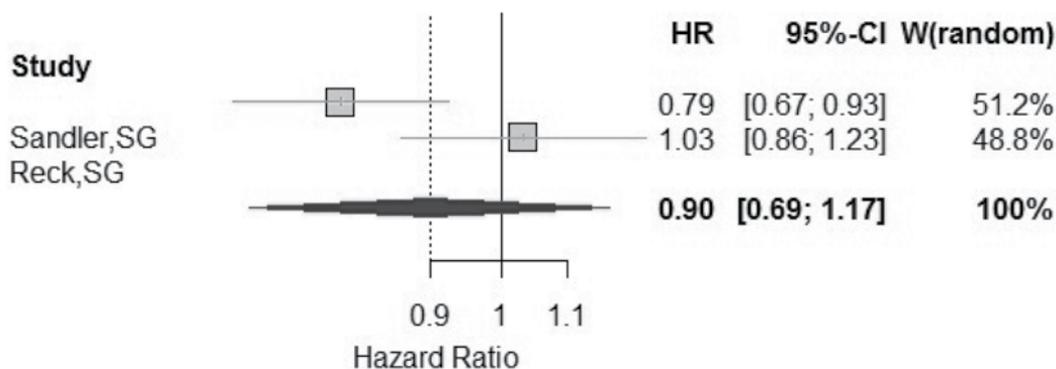


Figura 3: Resultado da metanálise para Sobrevida Global (bevacizumabe+carboplatina+ paclitaxel vs. carboplatina+paclitaxel)

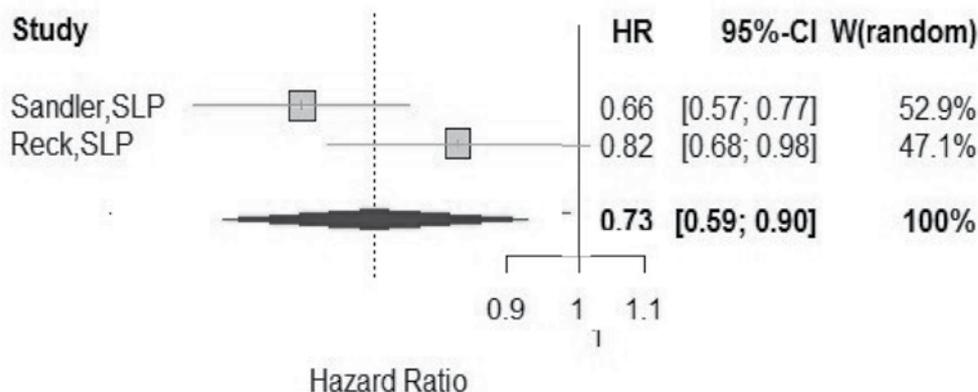


Figura 4: Resultado da metanálise para Sobrevida Livre de Progressão (bevacizumabe+carboplatina+ paclitaxel vs. carboplatina+paclitaxel)

comparison Treatment foi utilizado para realizar uma comparação indireta entre esses comparadores. Para isso, usamos os resultados de hazard ratio apresentados anteriormente para as comparações de pemetrexede + cisplatina com carboplatina + paclitaxel e de bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel com carboplatina + paclitaxel e usamos o tratamento com carboplatina + paclitaxel como comparador comum. Assim, o hazard ratio para sobrevida livre de progressão na comparação de pemetrexede + cisplatina com bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel é de 1,23 (IC 95%: 0,96 – 1,58) e para sobrevida global é de 0,94 (IC 95%: 0,70 – 1,28).

No caso base da análise foram utilizados os valores médios dos hazard ratios calculados, e essas incertezas foram avaliadas na análise de sensibilidade probabilística. Foram calculadas probabilidades de transição entre os estados de saúde, apresentadas na Tabela 1.

Considerou-se ainda que, entre os pacientes livres de progressão, um percentual dos pacientes descontinuará o tratamento com pemetrexede + cisplatina ou carboplatina + paclitaxel ou bevacizumabe + carboplatina + paclitaxel. As taxas de descontinuação foram estimadas a partir da duração mediana dos tratamentos, obtidas dos estudos Scagliot-

Tabela 1: Dados de eficácia

Estado inicial	Estado final	Pemetrexede + Cisplatina (PC)	Carboplatina + Paclitaxel (CP)	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel (BCP)
Sobrevida livre de progressão	Progressão	4,72%	5,68%	3,06%
Sobrevida livre de progressão	Morte por câncer	4,03%	4,75%	4,27%
Progressão	Morte por câncer	4,03%	4,75%	4,27%

ti (Scagliotti *et al.*, 2008) e Reck (Reck *et al.*, 2009). A duração mediana do tratamento foi de 3,5 meses, para todos os tratamentos.

Uso de recursos e custos de tratamento

As doses dos medicamentos consideradas no modelo foram:

Pemetrexede associado à cisplatina:

- Pemetrexede: 500 (mg/m²/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Cisplatina: 80 (mg/m²/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Carboplatina associada ao paclitaxel:

- Carboplatina: 650 (mg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Paclitaxel: 200 (mg/m²/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel (até 6º ciclo):

- Bevacizumabe: 15 (mg/kg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Carboplatina: 650 (mg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;
- Paclitaxel: 200 (mg/m²/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel (após 6º ciclo):

- Bevacizumabe: 15 (mg/kg/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo;

Para o cálculo das doses médias utilizadas por aplicação de cada medicamento foi considerada a superfície corporal média de 1,7 m² e um peso médio de 70 kg. O custo de PC, CP e BCP estão apresentados na Tabela 2.

Os custos por ciclo de 21 dias para cada um dos esquemas de tratamento considerados na análise são R\$9.841, R\$9.560, R\$22.238 e R\$12.808, para PC, CP, BCP (até 6º ciclo) e BCP (após 6º ciclo), respectivamente.

O custo por infusão é de R\$102,26, de acordo com dados obtidos de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro.

No estado de progressão da doença, considerou-se que 51% dos pacientes receberiam tratamento ativo e os 49% restantes receberiam melhor cuidado de suporte. Dos pacientes recebendo tratamento ativo, 69% dos pacientes receberiam pemetrexede e 31% dos pacientes receberiam docetaxel. Os pacientes que falharam na primeira linha de tratamento com pemetrexede associado à cisplatina e receberam tratamento ativo na segunda linha utilizaram docetaxel.

Os protocolos de tratamento considerados para pacientes em progressão foram:

- Docetaxel: 75(mg/m²/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo.
- Pemetrexede: 500(mg/m²/dia) em ciclos de 21 dias com 1 dia por ciclo.

Os custos por ciclo de 21 dias associados ao manejo dos pacientes em progressão são de R\$5.455 e R\$9.190 para o tratamento com docetaxel e pemetrexede, respectivamente.

Os eventos adversos incluídos na análise e os custos dos tratamentos estão descritos na Tabela 3, com as respectivas taxas esperadas para cada protocolo de tratamento. As incidências esperadas de eventos adversos foram obtidas dos estudos de Scagliotti (Scagliotti *et al.*, 2008), Schiller (Schiller *et al.*, 2002) e Reck (Reck *et al.*, 2009) para PC, CP e BCP, respectivamente.

Os custos unitários dos eventos adversos foram ponderados pela incidência estimada de cada evento para os esquemas de tratamento, e chegou-se ao custo estimado de eventos adversos para cada comparador. Os custos de eventos adversos foram considerados somente para o primeiro ciclo de tratamento da primeira linha.

Análise de custo-efetividade

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI).

A Tabela 4 apresenta os resultados de custo e efetividade para cada tratamento em análise. Pode-se observar que o custo total de tratamento com pemetrexede associado à

Tabela 2: Custo dos medicamentos

Medicamento	Nome Comercial	mg/frasco ou comprimido	Unidades	Preço Fábrica ICMS 18%*
Pemetrexede	Alimta	500mg	1	R\$ 5.329,75
Cisplatina	Platiran	50mg	1	R\$ 239,29
Carboplatina	Paraplatin	50mg	1	R\$ 258,03
Paclitaxel	Taxol	300mg	1	R\$ 5.360,96
Bevacizumabe	Avastin	400mg	1	R\$ 4.829,96
Docetaxel	Taxotere	20mg	1	R\$ 835,39

* Preço Fábrica do medicamento de referência.

Tabela 3: Taxas de eventos adversos incluídos na análise

Evento adverso	Pemetrexede + Cisplatina (PC)	Carboplatina + Paclitaxel (CP)	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel (BCP)	Custos
Anemia	5,6%	10,0%	23,0%	R\$ 941
Desidratação	3,6%	0%	0%	R\$ 17
Fadiga/Astenia	6,7%	0%	10,0%	R\$ 0
Náusea	7,2%	9,0%	0%	R\$ 271
Neutropenia	15,1%	0%	79,0%	R\$ 0
Neutropenia febril	1,3%	4,0%	2,0%	R\$ 4.481
Trombocitopenia	4,1%	0%	36,0%	R\$ 1.086
Vômito	6,1%	8,0%	5,0%	R\$ 596
Leucopenia	4,8%	0%	0%	R\$ 0
Alopecia	11,9%	0%	0%	R\$ 0
Hipertensão	0%	0%	9%	R\$ 659

Tabela 4: Resultados de custo e efetividade no horizonte de tempo de 3 anos

Resultados Absolutos	Pemetrexede + Cisplatina	Carboplatina + Paclitaxel	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel
Custos	R\$ 110.620	R\$ 114.600	R\$ 173.007
Anos de vida	1,20	1,06	1,15
Anos de vida livres de progressão	0,59	0,49	0,71
Resultados Incrementais: Pemetrexede + Cisplatina vs		Carboplatina + Paclitaxel	Bevacizumabe + Carboplatina + Paclitaxel
Custo		R\$ -3.979	R\$ -62.387
Anos de vida		0,15	0,05
Anos de vida livres de progressão		0,10	-0,12

cisplatina é inferior ao custo dos tratamentos com carboplatina associada ao paclitaxel e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel no horizonte de tempo analisado (3 anos). Esse resultado é direcionado principalmente pelo custo do medicamento. Em relação à eficácia, o pemetrexede associado à cisplatina apresentou um perfil melhor que o grupo em tratamento com carboplatina associada ao paclitaxel e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel, reduzindo a mortalidade dos pacientes. Chega-se, portanto, a um resultado de menor custo e de maior efetividade. Sendo assim, dizemos que o tratamento dos pacientes, com CPCNP avançado sem qualquer tratamento prévio com pemetrexede associado à cisplatina é mais efetivo e tem um custo menor (dominante) em comparação aos grupos em tratamento com carboplatina associada ao paclitaxel e com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel. Na sobrevida livre de progressão o pemetrexede associado à cisplatina se mostra mais efetivo com um custo menor na

comparação com carboplatina associada ao paclitaxel (dominante), entretanto na comparação com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel se mostra menos efetivo com menor custo; assim, dizemos que a RCEI por ano de vida livre de progressão que o tratamento com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel gera em comparação ao tratamento com pemetrexede associado à cisplatina é de R\$529.315, mostrando que o tratamento com bevacizumabe não é custo-efetivo, considerando-se um limite de disposição para pagar de R\$57.048,00 por ano de vida salvo, equivalente a três vezes o PIB per capita de 2010 (IBGE, 2011).

Análise de sensibilidade

Após variar todos os custos incluídos nas análises em $\pm 10\%$ usando distribuições gama, e as probabilidades de transição e de eficácia e segurança usando distribuições beta, a análise de sensibilidade probabilística conduzida revelou que aproximadamente 71,4% e 82,7% das simulações confirma-

ram que PC foi dominante sobre CP e BCP, respectivamente, em relação à custo-efetividade incremental por ano de vida salvo. As Figuras 5 e 6 apresentam os diagramas de nuvens resultantes da análise de sensibilidade probabilística para sobrevida global em meses.

Discussão

As análises econômicas em saúde são ferramentas eficientes para suporte à alocação de recursos para formuladores de políticas de saúde e financiadores do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro, pois oferecem projeções a longo prazo. A contribuição desse modelo econômico, que utilizou dados de custos e padrões de tratamento da prática médica local, é auxiliar os formuladores de políticas de saúde e gestores de saúde na tarefa de avaliar os tratamentos disponíveis para CPCNP e identificar o tratamento mais custo-efetivo.

O objetivo desse trabalho foi avaliar a efetividade e a segurança de pemetrexede no tratamento de CPCNP avançado e realizar uma avaliação econômica analisando as estratégias medicamentosas para o tratamento do paciente com

CPCNP avançado sem tratamento prévio, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde, avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do pemetrexede em comparação a CG, CP e BCP é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de sobrevida global (anos de vida salvos) e sobrevida livre de progressão.

No maior estudo clínico randomizado (ECR) avaliando pemetrexede – estudo JMDB (Scagliotti *et al.*, 2008) – o regime de combinação cisplatina-pemetrexede se mostrou não-inferior ao comparador cisplatina-gencitabina, em relação à SG, na população total; na população com histologia não-CEC (pré-definida), o regime contendo pemetrexede mostrou tendência a redução no risco de progressão com significativa redução em mortalidade (redução de 19%); ainda, o esquema com pemetrexede se mostrou menos tóxico. Em outro estudo, porém, quando comparados os regimes carboplatina-pemetrexede e carboplatina-gencitabina, ambos resultaram em semelhante SG tanto na população total quanto na população com histologia não-escamosa, e o regime com pemetrexede, novamente, se mostrou menos tóxico, especialmente do ponto de vista hematológico (Gronberg *et al.*, 2009). Entretanto, dois fatores

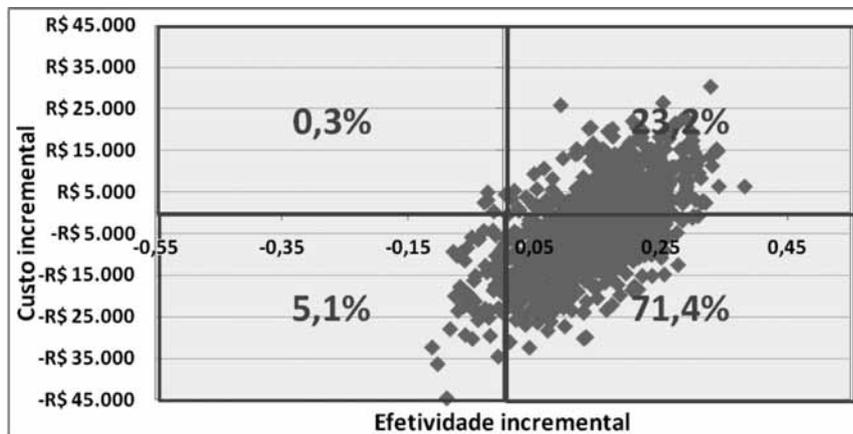


Figura 5: Resultado da análise de sensibilidade considerando o desfecho de anos de vida salvos com CP

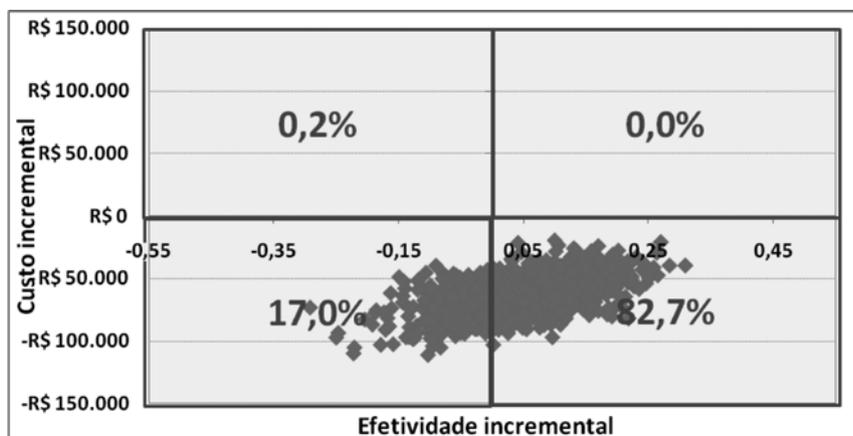


Figura 6: Resultado da análise de sensibilidade considerando o desfecho de anos de vida salvos com BCP

reforçam a confiança na análise do estudo JMDB, que mostrou superioridade de pemetrexede em pacientes com histologia não-CEC: o fato de essa análise ter sido pré-planejada, com interação positiva, e o fato de análises de outros estudos também terem mostrado um efeito diferencial do medicamento em pacientes com tal histologia – estudo JMEN, em manutenção (Ciuleanu *et al.*, 2009), e análise do estudo JMEI, em segunda linha (Hanna *et al.*, 2004) – dado não publicado na íntegra.

Com relação ao uso de bevacizumabe, os resultados também foram distintos nos dois ECR fase III publicados: no maior estudo (ECOG 4599), o regime contendo o medicamento mostrou prolongar SLP e SG, com aumento da toxicidade e da mortalidade relacionada ao tratamento (Sandler *et al.*, 2006). Porém, no estudo AVAIL, embora a SLP também tenha favorecido o braço de bevacizumabe, não foi observado benefício em SG (Reck *et al.*, 2009; Reck *et al.*, 2010) – em ambos os estudos não foi permitido cross-over para bevacizumabe no braço controle; assim, não há a possibilidade de esse efeito de confusão ter ocorrido.

Os dados de SG dos estudos avaliando bevacizumabe e pemetrexede (na população com histologia não-CEC) são passíveis de comparação, já que nos estudos avaliando ambas as drogas, a população com histologia CEC era inelegível e não houve cross-over nos grupos controle para tratamento. A mortalidade foi reduzida em 19% e 4% (não significante) nos estudos avaliando pemetrexede e foi reduzida em 21% e aumentada em 3% (não significante) nos estudos avaliando bevacizumabe. Uma análise combinada desses dados poderia ser útil na definição da eficácia relativa, entre os regimes, quanto à SG.

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com pemetrexede associado à cisplatina tem maior benefício quando comparado à carboplatina associada ao paclitaxel e ao bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel, e um menor custo total com o tratamento, gerando uma RCEI dominante por ano de vida salvo. Com relação ao desfecho de sobrevida livre de progressão, pemetrexede associado à cisplatina é dominante em comparação à carboplatina associada ao paclitaxel. Bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel gera uma RCEI por ano de vida livre de progressão de R\$529.315 em comparação ao pemetrexede associado à cisplatina.

Uma análise de sensibilidade probabilística também foi desenvolvida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado, comprovando sua veracidade.

Conclusão

Conclui-se que o tratamento do CPCNP com pemetrexede associado à cisplatina é o mais eficaz dentre as terapias disponíveis para o tratamento de primeira linha desses pacientes. Sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, esse tratamento é dominante em termos de anos de vida salvos em comparação

aos tratamentos com bevacizumabe associado à carboplatina e ao paclitaxel e com carboplatina associada à paclitaxel.

Referências bibliográficas

- Azzoli, C. G., S. Baker, Jr., et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. 2009. *J Clin Oncol.* 27(36): 6251-66.
- Ciuleanu, T., T. Brodowicz, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. 2009. *Lancet.* 374(9699): 1432-40.
- CBHPM-Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Associação Médica Brasileira, 2010. Outubro 2010.
- CMED, Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo ao consumidor. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Secretaria executiva 2011.
- D'Addario, G. and E. Felip. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. 2009. *Ann Oncol.* 20 Suppl 4: 68-70.
- Delbaldo, C., S. Michiels, et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. 2004. *JAMA.* 292(4): 470-84.
- Ettinger, D. S., W. Akerley, et al. Non-small cell lung cancer. 2010. *J Natl Compr Canc Netw.* 8(7): 740-801.
- Fernandes, R.A., et al., Palliative care for cancer patients in Brazil: A cost-of-illness study. ISPOR 11th Annual European Congress, 2008. Athens, Greece: p. A477.
- FIPE-Fundação Instituto de Pesquisas Econômicas. Disponível em: <http://www.fipec.org.br/web/index.asp> Acesso em: Fevereiro de 2011.
- Gronberg, B. H., R. M. Bremnes, et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. 2009. *J Clin Oncol.* 27(19): 3217-24.
- Grossi, F., M. Aita, et al. Impact of third-generation drugs on the activity of first-line chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a meta-analytical approach. 2009. *Oncologist.* 14(5): 497-510.
- Hanna, N., F. A. Shepherd, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. 2004. *J Clin Oncol.* 22(9): 1589-97.
- INCA-Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer (INCA); 2009. 98p.
- Jemal, A., R. Siegel, et al. Cancer statistics, 2010. 2010. *CA Cancer J Clin.* 60(5): 277-300.
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. 2008. *J Clin Oncol.* 26(28): 4617-25.
- IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Produto Interno Bruto (PIB). Disponível em: [http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1]. Acesso em: Fevereiro de 2011.
- Reck, M., J. von Pawel, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. 2009. *J Clin Oncol.* 27(8): 1227-34.
- Reck, M., J. von Pawel, et al. Overall survival with cisplatin-gemcitabine and bevacizumab or placebo as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: results from a randomised phase III trial (AVAIL). 2010. *Ann Oncol.* 21(9): 1804-9.
- Revista Simpro. 2011.
- Sandler, A., R. Gray, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. 2006. *N Engl J Med.* 355(24): 2542-50.
- Scagliotti, G. V., P. Parikh, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. 2008. *J Clin Oncol.* 26(21): 3543-51.
- Schiller, J. H., D. Harrington, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. 2002. *N Engl J Med.* 346(2): 92-8.
- Soon, Y. Y., M. R. Stockler, et al. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. 2009. *J Clin Oncol.* 27(20): 3277-83.