

# Análise econômica do sunitinibe *versus* alfa-interferona e bevacizumabe associado à alfa-interferona no tratamento do carcinoma de células renais metastático (RCCm) sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde Brasileiro

*An economic evaluation of sunitinib versus interferon-alfa and bevacizumab + interferon-alfa in the treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) under the perspective of the Brazilian private health system*

Vanessa Teich,<sup>1</sup> Cecília Miwa Hashizume,<sup>2</sup> Talita Marinho Braz da Cunha,<sup>1</sup> Claudie Charbonneau,<sup>3</sup> Andrea Naves<sup>2</sup>

## Palavras-chave:

Custos e análise de custo, carcinoma de células renais, sunitinibe

## Keywords:

Costs and cost analysis, renal cell carcinoma, sunitinib

## RESUMO

**Objetivo:** Elaborar uma análise de custo-efetividade que se propõe a avaliar a utilização de sunitinibe *versus* alfa-interferona (IFN- $\alpha$ ) e bevacizumabe associado à IFN- $\alpha$  (bevacizumabe+IFN- $\alpha$ ) como primeira linha de tratamento do carcinoma renal metastático de células claras (RCCm), sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde Brasileiro. **Métodos:** Um Modelo de Markov foi desenvolvido para comparar as três alternativas de tratamento para pacientes com RCCm. Os desfechos utilizados foram anos de vida livres de progressão e anos de vida salvos, no horizonte de tempo de 2 anos. Dados epidemiológicos e dados de eficácia foram obtidos de revisão e análise crítica da literatura. Dados de custos foram obtidos da Revista Kairos para medicamentos e da CBHPM para exames e procedimentos. Os resultados foram expressos como razão de custo efetividade incremental (RCEI) ou o custo incremental por ano de vida salvo. Análises de sensibilidade univariada foram realizadas sobre os principais parâmetros do modelo. **Resultados:** Em comparação com IFN- $\alpha$ , o sunitinibe aumenta os anos de vida livres de progressão em 0,34 anos, e os anos de vida salvos em 0,08 anos, com RCEI de R\$ 313.738, por ano de vida livre de progressão salvo. Em comparação com bevacizumabe+IFN- $\alpha$ , o sunitinibe foi dominante, sendo mais eficaz e com menor custo. **Conclusão:** Este modelo sugere que o sunitinibe é o medicamento com maior eficácia no tratamento de primeira linha do RCCm para pacientes no Brasil. Sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde, o sunitinibe é não custo-efetivo comparado ao IFN- $\alpha$  e cost-saving comparado ao bevacizumabe+IFN- $\alpha$ .

## ABSTRACT

**Objective:** To perform a cost-effectiveness analysis to compare sunitinib *versus* interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) and bevacizumab associated to IFN- $\alpha$  (bevacizumab + IFN- $\alpha$ ) as first-line treatment of metastatic renal clear cell carcinoma (mRCC), under the perspective of the Brazilian Private Health System. **Methods:** A Markov model was built to compare the three treatment alternatives for patients with mRCC. The outcomes used were life-years (LY) and progression-free LY (PFLY) gained, in two years time horizon. Epidemiological and efficacy data were obtained from critical appraisal of scientific literature. Data costs were obtained from Revista Kairos for drugs and from CBHPM for exams and procedures. Results are expressed as incremental cost-effectiveness ratios (ICER) or incremental cost

Recebido em: 03/11/2010 – Aprovado para publicação em: 12/04/2011

1. Medinsight e Evidências; 2. Pfizer Brazil; 3. Pfizer Inc.

**Endereço para correspondência:** Vanessa Damazio Teich Ferreira – Av. das Américas, 4.801, sala 235, Barra da Tijuca, Rio de Janeiro, RJ, Brasil, CEP 22631-004, Tel.: 55 11 2421-3498, vanessa.teich@meconsult.com

Esse estudo teve o apoio financeiro de Laboratórios Pfizer Ltda.

O modelo de custo-efetividade foi desenvolvido por United BioSource Corporation (UBC). UBC (Londres, Reino Unido) foi contratada por Pfizer Inc. para produzir os modelos econômicos, análises e o manuscrito para o Reino Unido.

per life year saved. Univariate sensitivity analysis was carried out on the main parameters of the model. **Results:** In comparison with IFN- $\alpha$ , sunitinib increases PFLY and LY by 0,34 and 0,08 years respectively, with ICER of R\$ 313.738 per PFLY gained. In comparison to bevacizumab + IFN- $\alpha$ , sunitinib was dominant in both effectiveness measures been more effective and less costly. **Conclusion:** This model suggests that sunitinib is the most effective drug for the first-line treatment of mRCC Brazilian patients. From the perspective of the Brazilian Private Health Care System, sunitinib is not cost-effective compared to IFN- $\alpha$  and cost-saving compared to bevacizumab + IFN- $\alpha$ .

## Introdução

Antes do surgimento das terapias de alvo molecular, as citoquinas (Interleucina-2 e Alfa-interferona (IFN- $\alpha$ )) representavam a principal modalidade de tratamento para o câncer renal avançado. Ambos os agentes proporcionavam baixas taxas de resposta, variando entre 5% e 20%, e de curta duração (Fisher *et al.*, 2000; Mc Dermott *et al.*, 2005; Motzer *et al.*, 2000; Negrier *et al.*, 1998; Yang *et al.*, 2003).

O melhor entendimento da biologia do carcinoma de células renais (RCC) e dos mecanismos moleculares subjacentes melhorou consideravelmente os resultados obtidos com o tratamento clínico. A maioria desses estudos foi realizada com o carcinoma renal de células claras. Além de ser a variante histológica mais frequente, o carcinoma de células claras é altamente vascularizado e se caracteriza pela perda ou mutação do gene supressor tumoral de Von Hippel-Lindau (VHL), localizado no cromossomo 3p25 (Clifford *et al.*, 1998). Este gene codifica a proteína VHL (pVHL), que regula a resposta à hipóxia. Sob condições normais, a pVHL auxilia na degradação do fator de indução da hipóxia (HIF), enquanto que em situações de hipóxia, o mau funcionamento da pVHL leva ao acúmulo de HIF. A consequência do acúmulo de HIF é o estímulo para produção de fatores pró-angiogênicos como o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), e o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), entre outros. A inativação do gene supressor tumoral VHL está presente em 80% dos carcinomas de células claras, seja por mutação, seja por hipermetilação. Esta condição simula um ambiente de hipóxia, acarretando acúmulo de HIF e, posteriormente, ocasionando a hiperexpressão dos fatores de crescimento tumoral, com estímulo à proliferação de células tumorais e à angiogênese (Krieg *et al.*, 2000; Igarashi *et al.*, 2002; Sulzbacher *et al.*, 2003).

Mutações levando ao aumento da atividade mTOR (*mammalian Target Of Rapamycin*), proteína que regula a progressão do ciclo celular desde G1 a S, também levam ao acúmulo de HIF, predispondo também ao câncer renal (Rini, 2008).

Nos últimos anos, várias drogas que atuam inibindo a atividade da tirosinoquinase do receptor VEGF, têm sido utilizadas no tratamento do câncer renal avançado. Dentre estas, destacam-se os seguintes:

O sunitinibe, na dose de 50 mg/dia por quatro semanas em ciclos contínuos de seis semanas, foi testado em dois estudos de fase II em pacientes com RCC metastático refratários a tratamento com citoquinas. De um total de 103 pacientes, cerca de 40% obteve resposta parcial e 27% tiveram estabilização da doença (Motzer *et al.*, 2006). O tempo médio para progressão tumoral foi de 8,7 meses. Com base neste e em outros estudos semelhantes, o sunitinibe foi aprovado pelo Food and Drug Administration (FDA) em janeiro de 2006 para uso em pacientes com câncer renal metastático.

Em estudo randomizado fase III, 750 pacientes portadores de RCC metastático não-tratados receberam sunitinibe ou IFN- $\alpha$  (Motzer *et al.*, 2007). A sobrevida livre de progressão (SLP) mediana foi de 11 meses *versus* cinco meses ( $p < 0,001$ ) em favor do sunitinibe. Diarréia, fadiga, náuseas, vômitos, hipertensão, síndrome mão-pé e citopenia foram os efeitos colaterais mais comuns, com menos de 10% de descontinuidade do tratamento. Estudo recente mostrando o seguimento no longo prazo desses pacientes mostrou diferença significativa na sobrevida no grupo tratado com o sunitinibe (26,4 meses *versus* 21,8 meses;  $p = 0,051$ ) (Figlin *et al.*, 2008).

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante que se liga ao VEGF e inibe sua atividade biológica *in vitro* e *in vivo*. Em estudo fase II, pacientes com RCC metastático refratários a tratamento prévio foram randomizados para receber placebo, baixa dose (3mg/kg) de bevacizumabe ou alta dose (10mg/kg) de bevacizumabe, administrados por via endovenosa (EV), a cada duas semanas (Yang *et al.*, 2003). Quatro (10%) dos 39 pacientes avaliados demonstraram resposta parcial, todos no grupo de alta dose da droga. Também houve um aumento significativo da SLP mediana nos pacientes tratados (4,8 *versus* 2,5 meses;  $p < 0,001$ ). Hipertensão e proteinúria assintomática foram os efeitos colaterais mais observados.

Um estudo fase II randomizado recente, no qual se utilizou monoterapia com bevacizumabe *versus* combinação de bevacizumabe e erlotinibe, mostrou 13% de resposta objetiva e uma SLP mediana de 8,5 meses no grupo tratado com monoterapia (Bukowski *et al.*, 2007). Não foi observada vantagem da terapia combinada.

Em estudo multicêntrico fase III, 649 pacientes foram randomizados para receber bevacizumabe e IFN- $\alpha$  ou placebo e IFN- $\alpha$  (Escudier *et al.*, 2007). A SLP mediana foi significan-

temente mais longa no grupo que recebeu bevacizumabe e IFN- $\alpha$  (10,2 meses *versus* 5,4 meses; HR=0,63; intervalo de confiança [IC] 95%, 0,52 a 0,75; p=0,0001).

Um estudo similar de fase III [Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 90206], com 732 pacientes portadores de RCC metastático virgens de tratamento, comparou bevacizumabe + IFN- $\alpha$  com IFN- $\alpha$  como monoterapia (Rini *et al.*, 2008). A SLP média foi de 8,5 meses no grupo com terapia combinada e 5,2 meses no grupo que recebeu IFN- $\alpha$  isoladamente (p=0,0001). A toxicidade no grupo com terapia combinada foi superior.

O estudo do sorafenibe em primeira linha é um estudo de fase II que não atingiu o *endpoint* primário (SLP), não alcançando benefício estatístico em relação ao IFN- $\alpha$  (5,7 meses vs. 5,6 meses, respectivamente, HR 0,88) (Bukowski *et al.*, 2007; Szczylik *et al.*, 2007). Estudos de Fase III em primeira linha não estão disponíveis e, portanto este comparador não será incluído nesta análise.

O temsirolimus também não foi incluído na análise, pois o medicamento foi aprovado no Brasil após a realização do modelo econômico, e é uma droga indicada para pacientes de pior prognóstico (Patard, 2008).

## Métodos

### Comparadores

Na análise econômica, foram comparadas as seguintes alternativas de tratamento para pacientes com RCCm:

- IFN- $\alpha$  (ciclo 1): 3 infusões por semana com 3MU/infusão na semana 1, 6MU/infusão na semana 2 e 9MU/infusão nas semanas seguintes; e 3 infusões por semana com 9MU/infusão nos ciclos subsequentes.
- Sunitinibe: 50 mg/dia durante 4 semanas e 2 semanas de intervalo.
- Bevacizumabe + IFN- $\alpha$ : bevacizumabe 10 mg/kg a cada 14 dias associado a IFN- $\alpha$  com o mesmo protocolo acima descrito.

### Dados de eficácia

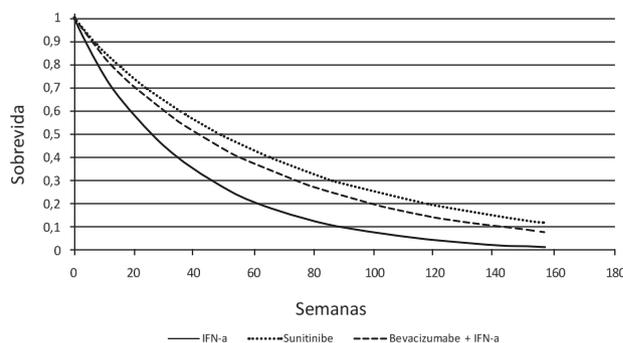
Não existe na literatura uma comparação cabeça-a-cabeça (*head-to-head*) de todas as terapias avaliadas. Dada a falta de estudos comparando diretamente as terapias utilizadas no modelo, a comparação indireta é um método válido (Song *et al.*, 2003) e recomendado (Miller & Homan, 1994) para sintetizar evidências disponíveis. Como todos os tratamentos foram comparados com IFN- $\alpha$  em ensaios clínicos randomizados, a eficácia desses tratamentos foi estimada usando o IFN- $\alpha$  como tratamento comum.

As curvas de sobrevida paramétricas do grupo recebendo IFN- $\alpha$  foram ajustadas a partir das curvas de Kaplan-Meier do estudo clínico fase III de sunitinibe para estabelecer a SLP e SG de IFN- $\alpha$ , utilizada como referência para comparação indireta das demais alternativas de tratamento. Para fazer este ajuste de curvas foi utilizado o software STATA e a distribuição

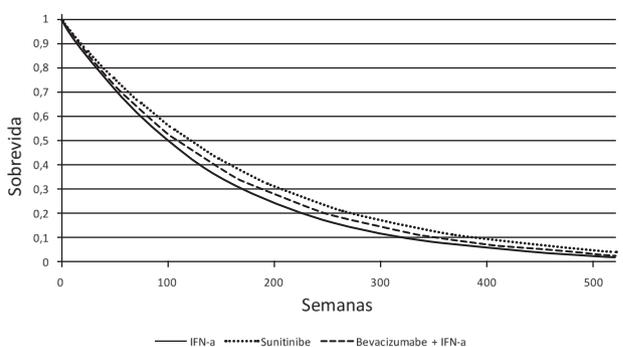
de probabilidade do tipo Weibull. A partir da sobrevida dos pacientes que utilizaram IFN- $\alpha$ , e dos valores de *hazard ratios* (HR) para SLP e SG do sunitinibe e bevacizumabe+IFN- $\alpha$ , Tabela 1, foram estimadas as curvas de SLP e SG destes comparadores, que estão apresentadas na Figura 1 e Figura 2, respectivamente. Esta metodologia foi detalhada no estudo de Benedict *et al.* (Benedict, 2011) e é aceita pelo National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) como método de comparação indireta de tratamentos (Nice, 2009).

**Tabela 1** – sobrevida livre de progressão e sobrevida global

	HR	IC de 95%
SLP		
Sunitinibe <sup>24</sup>	0,539	0,451 – 0,643
Bevacizumabe + IFN- $\alpha$ <sup>16</sup>	0,630	0,590 – 0,800
SG		
Sunitinibe <sup>13</sup>	0,821	0,673 – 1,001
Bevacizumabe + IFN- $\alpha$ <sup>25</sup>	0,910	0,760 – 1,100



**Figura 1** – sobrevida livre de progressão (slp) PROJETADA



**Figura 2** – sobrevida global (sg) PROJETADA

### Estrutura do modelo

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, foi elaborado um modelo de Markov que simulou a progressão dos pacientes por diferentes estados de saúde.

Modelos desse tipo têm dois componentes: estrutura e parâmetros. A estrutura refere-se aos estados de saúde representados no modelo e as transições possíveis entre eles. Tais estados de saúde buscam refletir a história natural da doença e a evolução dos pacientes pelos diferentes estágios considerados. Os parâmetros do modelo incluem, dentre outros, os valores de probabilidades atribuídos às transições entre estados de saúde, como por exemplo, a probabilidade de que pacientes com carcinoma de células renais metastático progridam ao tratamento de primeira linha.

Foram considerados ciclos de 6 semanas para melhor refletir a evolução dos pacientes entre os estados de tratamento. O horizonte de tempo da análise foi de 2 anos, e foi aplicada uma taxa de desconto sobre custos e desfechos de 5% ao ano (Ministério da Saúde, 2009).

Os resultados foram apresentados em termos de custos totais, sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG) para pacientes em uso de sunitinibe, IFN- $\alpha$  e bevacizumabe + IFN- $\alpha$ . Foram calculados ainda os custos incrementais e as SLP e SG incrementais entre as alternativas comparadas e, finalmente, foi calculada a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) como custo incremental por ano de vida livre de progressão salvo e por ano de vida salvo.

A estrutura do modelo de Markov utilizada na análise encontra-se esquematizada na Figura 3. A estrutura apresentada é equivalente a utilizada em avaliações econômicas semelhantes, desenvolvidas previamente para outros países (Remak *et al.*, 2008).

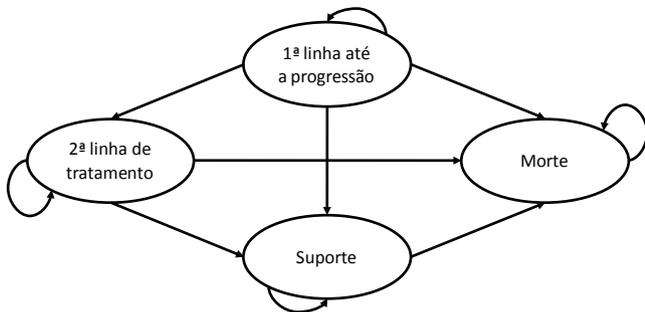


Figura 3 – Estrutura do modelo de Markov

Considerou-se que os pacientes com carcinoma de células renais metastático de prognóstico bom e intermediário receberam tratamento ativo até a falha da primeira linha de tratamento. Após a confirmação da progressão, os pacientes receberam segunda linha de tratamento ativo ou terapia de suporte (monitoramento da progressão e tratamento paliativo).

### Eventos adversos e redução de dose

A maioria dos eventos adversos de intensidade leve ou moderado (grau 1 ou 2), podem ser gerenciados com a redução da dose do medicamento, ou a interrupção do ciclo.

O modelo assumiu essas reduções a partir do primeiro ciclo de tratamento. Para o sunitinibe foi considerada uma redução de dose de 50mg/dia para 37,5mg/dia por ciclo para 50% dos pacientes. Para a interferona foi considerada interrupção do ciclo para 27% dos pacientes. Para o bevacizumabe foi considerada a intensidade de dose (quantidade de dose administrada sobre a quantidade de dose que deveria ser administrada) de 92% (Escudier *et al.*, 2007).

Os eventos adversos considerados graves (grau 3 ou 4) são os que comprometem significativamente as atividades do paciente ou causam incapacidade total. Estes foram considerados clinicamente relevantes e sofreram algum tipo de intervenção. A incidência de eventos graves foi reportada nos estudos clínicos e está apresentada na Tabela 2.

Tabela 2 – Eventos adversos grau 3 e 4

	IFN- $\alpha$ <sup>23</sup> (n = 360)	Sunitinibe <sup>23</sup> (n = 375)	Bevacizumabe + IFN- $\alpha$ <sup>16</sup> (n = 337)
Fadiga/Astenia	50,4	41,3	74,0
Estomatite	3,6	3,8	n/d
Hipertensão	3,6	45,0	11
Trombocitopenia	n/d	n/d	7,0
Neutropenia	n/d	n/d	15,0
Fração de ejeção anormal	3,6	11,3	n/d
Náusea/Vômito	7,2	33,8	n/d
Diarreia	3,6	33,8	7,0
Anemia	21,6	30,0	n/d
Síndrome palmo-plantar	3,6	33,8	n/d
Infecção	n/d	n/d	n/d
Proteinúria	n/d	n/d	22,0
Rash	3,6	7,5	n/d
Hemorragia	n/d	n/d	11,0
Tromboembolismo venoso	n/d	n/d	6,0
Perfuração Gastrointestinal	n/d	n/d	4,0

### Uso de recursos e custos

Os tipos de custos considerados foram os custos médicos diretos. Custos diretos referem-se aos recursos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, procedimentos e internação hospitalar. Estes foram coletados sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde brasileiro.

Custos unitários de medicamentos foram obtidos da Revista Kairos (Revista Kairos, 2010), com base no Preço Máximo ao Consumidor (PMC) com ICMS de 18%, refletindo o preço máximo a ser pago pelas operadoras de saúde suplementar. Os custos de procedimentos foram obtidos da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) (CBHPM, 2010), e as diárias hospitalares da publicação PROAHSA (PROAHSA, 2010).

Os componentes dos custos diretos analisados no modelo foram os custos com medicamentos, tratamento da progressão e eventos adversos. O estudo Fernandes *et al.* (Fernandes *et al.*, 2008) foi utilizado para estimar o custo da terapia de suporte, que incluiu custos médicos diretos para o tratamento da dor, dispnéia, depressão e outras complicações durante hospitalizações, *home care* ou tratamentos ambulatoriais.

A terapia de segunda linha é diferente da utilizada na primeira opção de tratamento, e os pacientes que falharam a segunda linha receberam terapia de suporte. Foi considerada morte por todas as causas a partir de todos os estados de saúde.

Os parâmetros relacionados a padrão de tratamento, para os quais não foram identificados dados publicados na literatura, foram obtidos a partir de um painel de especialistas, realizado com cinco oncologistas com experiência no atendimento a pacientes do setor suplementar, das cidades do Rio de Janeiro e São Paulo. De acordo com a opinião destes especialistas, 20% dos pacientes que falharam à primeira linha de tratamento, receberam uma segunda linha de tratamento ativo, com duração média de 6 meses. A distribuição das opções de tratamento utilizadas em segunda linha, de acordo com cada uma das opções recebidas em primeira linha, está apresentada na Tabela 3 e também foi obtida a partir do painel de especialistas.

**Tabela 3** – tratamento de 2ª linha utilizado após falha da 1ª linha\*

2ª linha de tratamento	1ª linha de tratamento		
	IFN- $\alpha$	Sunitinibe	Bevacizumabe + IFN- $\alpha$
IFN- $\alpha$	-	50%	0%
Sunitinibe	0%	-	50%
Sorafenibe	90%	0%	50%
Bevacizumabe + IFN- $\alpha$	10%	50%	-

\*Opinião de especialistas

Finalmente, foram obtidos a partir deste painel, os recursos utilizados para acompanhamento clínico dos pacientes

durante o tratamento ativo e para tratamento de eventos adversos. Visitas médicas, hospitalizações, exames laboratoriais, radiológicos, tratamento paliativo, e medicamentos foram considerados.

Os custos totais foram calculados multiplicando-se as quantidades de recursos utilizados pelo custo unitário dos respectivos recursos. Os custos dos tratamentos de 1ª e 2ª linha por ciclo de 6 semanas estão apresentados na Tabela 4. Os custos de tratamento dos eventos adversos considerados no modelo estão apresentados na Tabela 5.

**Tabela 4** – custo dos medicamentos por ciclo seis semanas

Medicamento	Custo
IFN- $\alpha$ (ciclo 1)	R\$ 4.328,10
IFN- $\alpha$ (ciclos subsequentes)	R\$ 5.193,72
Sunitinibe	R\$ 17.847,44
Bevacizumabe + IFN- $\alpha$	R\$ 41.150,30

**Tabela 5** – Custo dos eventos adversos (por evento)

Evento	Custo
Fadiga/Astenia	R\$ 15,05
Estomatite	R\$ 65,60
Hipertensão	R\$ 58,65
Trombocitopenia	R\$ 142,99
Neutropenia	R\$ 1.357,92
Fração de ejeção anormal	R\$ 86,28
Náusea/Vômito	R\$ 1.953,55
Diarreia	R\$ 268,85
Anemia	R\$ 3.637,88
Síndrome palmo-plantar	R\$ 885,07
Infecção	R\$ 2.122,78
Proteinúria	R\$ 552,32
Rash	R\$ 771,25
Hemorragia	R\$ 4.019,76
Tromboembolismo venoso	R\$ 3.720,89
Perfuração Gastrointestinal	R\$ 4.305,23

### Análise de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade univariadas com o objetivo de identificar as variáveis com maior impacto sobre os resultados do modelo, e avaliar o impacto da variação da duração do tratamento. Análises de sensibilidade

univariadas consideram variações de um único parâmetro por vez, mantendo os demais parâmetros constantes.

As principais variáveis do modelo tiveram seus valores variados entre -50% e + 50% em relação ao caso base e seu impacto sobre o valor do *net monetary benefit* (NMB) incremental por ano de vida salvo foi avaliado. O NMB representa a diferença entre um valor monetário que a sociedade está disposta a pagar pelo benefício e o custo real do tratamento. Foi considerado o limite máximo da disposição para pagar por unidade adicional de efetividade de R\$ 50.000 por ano de vida salvo. Este valor equivale a aproximadamente três vezes o valor do PIB per capita brasileiro.

Os resultados das análises de sensibilidade univariadas realizadas foram plotados em um diagrama de tornado, que mostra o impacto de cada variável sobre o modelo.

## Resultados

### Análise de custo-efetividade

No horizonte de tempo de 2 anos, foram calculados os desfechos e custos totais, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde. Como pode ser observado, na Tabela 6, os resultados de eficácia foram favoráveis ao sunitinibe, com maior sobrevida livre de progressão (1,00 ano) e sobrevida global (1,42 ano) em relação aos demais comparadores. Os custos totais descontados discriminados por fase de tratamento estão apresentados na Tabela 7.

**Tabela 6** – Resultados de efetividade no horizonte de tempo de dois anos

	IFN- $\alpha$	Sunitinibe	Bevacizumabe + IFN- $\alpha$
Anos de vida livre de progressão	0,66	1,00	0,91
Anos de vida	1,35	1,42	1,38

Os resultados de custo-efetividade foram expressos em termos de custo incremental por ano de vida livre de progressão e por ano de vida salvo e estão apresentados na Tabela 8. Pacientes tratados com sunitinibe tiveram um ganho de sobrevida livre de progressão de 0,34 anos e 0,09 anos em relação aos que trataram com IFN- $\alpha$  e bevacizumabe + IFN- $\alpha$ , respectivamente. A razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do sunitinibe versus IFN- $\alpha$  por ano de vida livre de progressão salvo foi de R\$ 327.000, e de R\$ 1.459.745 por ano de vida salvo. Em comparação ao tratamento com bevacizumabe + IFN- $\alpha$ , o sunitinibe é dominante tanto em relação à RCEI por ano de vida livre de progressão salvo como para a RCEI por ano de vida salvo.

### Análise de sensibilidade

Os diagramas de tornado, Figura 4 e Figura 5, apresentam as variáveis com maior impacto sobre o *net monetary bene-*

**Tabela 7** – Resultados de custo no horizonte de tempo de dois anos

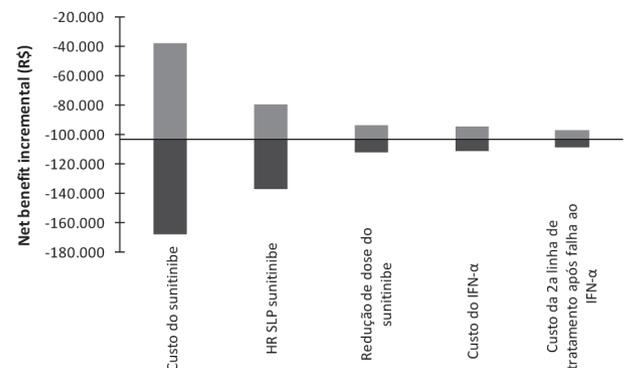
	IFN- $\alpha$	Sunitinibe	Bevacizumabe + IFN- $\alpha$
Custo do medicamento de 1ª linha	R\$ 21.832	R\$ 140.933	R\$ 338.856
Custo de <i>follow up</i> de 1ª linha	R\$ 4.420	R\$ 10.105	R\$ 8.965
Custo de eventos adversos em 1ª linha	R\$ 299	R\$ 517	R\$ 382
Custo da progressão	R\$ 708	R\$ 464	R\$ 514
Custo do medicamento de 2ª linha	R\$ 13.444	R\$ 9.292	R\$ 8.206
Custo de <i>follow up</i> de 2ª linha	R\$ 677	R\$ 368	R\$ 487
Custo do suporte	R\$ 11.749	R\$ 7.244	R\$ 8.050
Custo total	R\$ 50.893	R\$ 161.949	R\$ 351.264

**Tabela 8** – Resultados de custo-efetividade no horizonte de tempo de dois anos

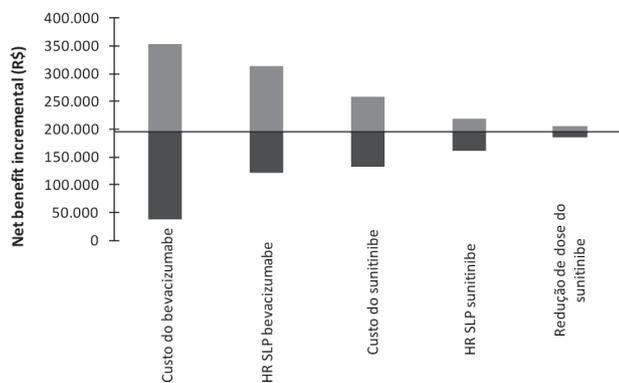
Valor Incremental	IFN- $\alpha$	Bevacizumabe + IFN- $\alpha$
Custos	R\$ 111.056	-R\$ 189.315
Sobrevida livre de progressão	0,34	0,09
RCEI/ano de vida livre de progressão	R\$ 327.000	Dominante
Sobrevida Global	0,08	0,04
RCEI / ano de vida salvo *	R\$ 1.459.745	Dominante

\*RCEI – Razão de Custo Efetividade Incremental

*fit* incremental da comparação de sunitinibe versus IFN- $\alpha$  e da comparação versus bevacizumabe + IFN- $\alpha$ . Os custos dos medicamentos de 1ª e 2ª linha de tratamento são as variáveis com maior impacto no modelo.



**Figura 4** – gráfico de tornado - sunitinibe x ifn- $\alpha$



**Figura 5** – gráfico de tornado - sunitinibe x bevacizumabe +ifn- $\alpha$

O modelo considerou como caso base um horizonte de tempo de 2 anos. A Tabela 9 apresenta uma análise de sensibilidade univariada que objetiva variar a RCEI por ano de vida salvo em função do horizonte de tempo.

**Tabela 9** – Análise de Sensibilidade- horizonte de tempo

Horizonte de Tempo	IFN- $\alpha$	Bevacizumabe + IFN- $\alpha$
1 ano	R\$ 2.889.980	Dominante
2 anos	R\$ 1.459.745	Dominante
3 anos	R\$ 942.873	Dominante
4 anos	R\$ 710.404	Dominante
5 anos	R\$ 595.343	Dominante
10 anos	R\$ 397.213	Dominante

## Discussão

Os modelos econômicos em saúde são ferramentas que auxiliam a tomada de decisão no momento de se optar pela incorporação ou não de uma nova tecnologia (Stahl, 2008). Como anteriormente descrito, a análise de custo-efetividade mensura os custos, em unidades monetárias, de duas ou mais alternativas de tratamento, e suas efetividades em unidades não monetárias, denominadas unidades naturais, como, por exemplo, sobrevida livre de progressão. Trata-se da modalidade mais utilizada nas análises econômicas em saúde.

Estudos econômicos recentes seguiram metodologia equivalente a deste estudo (Nice, 2009) e sugerem que o sunitinibe é o tratamento mais custo efetivo para pacientes com RCCm de prognóstico bom e intermediário em termos de benefício clínico, em comparação com outras terapias direcionadas para o tratamento de primeira linha (Norum, *et al.*, 2010).

Um estudo econômico americano comparou a custo-efetividade e a custo-utilidade do sunitinibe como primeira linha no tratamento do carcinoma renal metastático com IFN- $\alpha$  e IL-2 (Revista Kairos, 2010). Os resultados

sugerem que o sunitinibe é uma alternativa custo-efetiva ao IFN- $\alpha$  como primeira linha de tratamento. Esta mesma análise foi realizada na Colômbia, e seus resultados mostraram que o sunitinibe é *cost saving* comparado ao IFN- $\alpha$  (Godoy *et al.*, 2008).

Emilio e colaboradores estimaram que, no México, o sunitinibe é uma alternativa custo-efetiva em relação ao sorafenibe e ao bevacizumabe (Emilio & Federico, 2010).

Thompson e colaboradores realizaram uma revisão sistemática da literatura com avaliação econômica publicada na Health Technology Assessment para comparar os tratamentos disponíveis do carcinoma renal avançado (Thompson *et al.*, 2010). O tratamento com sunitinibe ou IFN- $\alpha$  e bevacizumabe apresentou maior SLP e resposta tumoral em comparação ao IFN isolado. A SLP mediana foi dobrada de cinco para dez meses. Os autores concluem que apesar do tratamento com sunitinibe e bevacizumabe associado a IFN- $\alpha$  terem demonstrado vantagens clinicamente relevantes e estatisticamente significativas quando comparado ao IFN- $\alpha$  isolado, nenhuma das intervenções avaliadas podem ser consideradas custo-efetivas quando se deseja pagar até £30,000 por QALY.

Esta abordagem pode levar a resultados robustos, porém envolve limitações que devem ser reconhecidas. Uma limitação do presente estudo diz respeito à comparação indireta, que considera que os pacientes dos diferentes estudos apresentam características semelhantes e são intercambiáveis. As coortes analisadas foram bastante semelhantes, porém não foram realizados testes estatísticos para comprovar sua equivalência.

Outra limitação diz respeito ao fato de que a eficácia dos comparadores foi estimada utilizando *hazard ratio* de SLP e SG em relação a um tratamento referência, o IFN- $\alpha$ . Esta abordagem pressupõe implicitamente que o risco relativo de um determinado tratamento é constante ao longo do tempo. Uma vez que os valores do HR estimados para alguns tratamentos são baseados em um período relativamente curto, não há nenhuma evidência sobre a forma que essa relação se desenvolve ao longo do tempo. No entanto, esta é uma limitação comum aliada a uma análise de dados baseada em ensaios clínicos controlados randomizados, que procura sintetizar os resultados de sobrevida com uma única medida, e que reproduz a metodologia desenvolvida em outros países (Nice, 2009) (Negrier *et al.*, 2008).

## Conclusão

Do ponto de vista clínico, o sunitinibe é o medicamento com maior eficácia, para o tratamento do RCCm em primeira linha, em relação aos comparadores. A avaliação atual sugere que os benefícios de saúde foram atingidos com um maior custo de tratamento, em comparação ao IFN- $\alpha$ , e menor custo de tratamento, em comparação ao bevacizumabe + IFN- $\alpha$ . O resul-

tado do estudo indica que o sunitinibe não é custo-efetivo em relação ao IFN- $\alpha$  se considerado um limite de disposição para pagar de aproximadamente 3 vezes o PIB per capita no Brasil, ou cerca de R\$50.000 por ano de vida salvo, entretanto seu tratamento é dominante em relação ao bevacizumbe + IFN- $\alpha$ .

## Referências bibliográficas

- Benedict A, Figlin RA, Sandström P, Harmenberg U, Ullén A, Charbonneau C, Sandin R, Remák E, Hariharan S, Négrier S. Economic evaluation of new targeted therapies for the first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma. 2011.
- Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomarker analysis. *J Clin Oncol* 2007;25(June 20 suppl.):abstract 5023.
- Bukowski RM, Kabbinavar FF, Figlin RA, et al. Randomized phase II study of erlotinib combined with bevacizumab compared with bevacizumab alone in metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4536–4541.
- Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM). 2011.
- Clifford SC, Prowse AH, Affara NA, et al. Inactivation of the von Hippel-Lindau (VHL) tumour suppressor gene and allelic losses at chromosome arm 3p in primary renal cell carcinoma: evidence for a VHL-independent pathway in clear cell renal tumourigenesis. *Genes Chromosomes Cancer* 1998; 22: 200–209.
- Emilio MO, Federico MQ J. Evaluación económica de sunitinib como tratamiento de primera línea para câncer de células renais metastático em México. *GAMO*. Abril 2010; 9(2).
- Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al, AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon- $\alpha$  for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007; 370: 2103–2111.
- Escudier BJ, Bellmunt J, Negrier S, et al. Final results of phase III, randomized, double-blind AVOREN trial of first-line bevacizumab (BEV) + interferon- $\alpha$ 2a (IFN) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings 2009.27(15 Suppl): Abstract 5020.
- Fernandes RA, Teich V, Marinho T, et AL. Palliative care for câncer patients in Brazil: A cost-of-illness study. Poster presentation – ISPOR 11th Annual European Congress, November 2008, pgA477 PCN57 – Athens, Greece.
- Figlin RA, Hutson TE, tmczak p, Michaelson MD, Bukowski RM, Negrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Overall survival with sunitinib versus interferon(IFN)-lfa as first line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC)(abstr 5024). Presented at 2008 ASCO Annual Meeting, 2008; Chicago, IL.
- Fisher RI, Rosenberg AS, Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000; 6 (Suppl 1): S55–S57.
- Godoy J, Cardona A, Alvis N, et al. Evaluación económica de sunitinib frente a interferón- $\alpha$  (IFNa) en El tratamiento de primera línea del carcinoma de células renales metastático em Colombia. *Rev Colomb Cancerol*. 2008; 12(2):63–73.
- Igarashi H, Esumi M, Ishida H, et al. Vascular endothelial growth factor over expression is correlated with Von Hippel-Lindau tumor suppressor gene inactivation in patients with sporadic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 47–53.
- Krieg M, Haas R, Brauch H, et al. Up-regulation of hypoxia-inducible factors HIF-1 alpha and HIF-2 alpha under normoxic conditions in renal carcinoma cells by von Hippel-Lindau tumor suppressor gene loss of function. *Oncogene* 2000; 19: 5435–5443.
- Mc Dermott DF, Regan MM, Clark JJ, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005; 23: 33–141.
- Miller DK, Homan SM. Determining transition probabilities: confusion and suggestions. *Med Decis Making*. 1994;14(1):52–58.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde. 2009.
- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115–124.
- Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU1 1248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24: 16–24.
- Motzer RJ, Murphy BA, Bacik H, et al. Phase III trial of interferon- $\alpha$ -2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2972–2980.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. Nice technology appraisal guidance 169: Sunitinib for the first line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Issue date: March 2009. Review date: February 2011. Disponível em: [www.nice.org.uk/TA169](http://www.nice.org.uk/TA169).
- Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon- $\alpha$ -2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 1272–1278.
- Negrier S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Overall Survival with Sunitinib versus Interferon- $\alpha$  as First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma. Poster presented at: 33rd European Society for Medical Oncology Congress; September 12–16, 2008; Stockholm, Sweden.
- Norum J, Neider C, Kondo M. Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus or Bevacizumab in the treatment of metastatic renal cell carcinoma: a review of health economic evaluation. *Journal of Chemotherapy*. 2010; 22(2): 75–82.
- Patard JJ. European Association of Urology Guidelines for Systemic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: What is Recommended and Why. *EAU* 2008; Supplements 7: 46–54.
- PROAHSa – Programa de Estudos Avançados em Administração Hospitalar e de Sistemas de Saúde do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e da Escola de Administração de Empresas de São Paulo da Fundação Getúlio Vargas. *Boletim de Indicadores do PROAHSa* no 41, 2006.
- Remak E, Charbonneau C, Negrier S, Kim ST, Motzer RJ. Economic evaluation of sunitinib malate for the first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 20;26(24):3995–4000.
- Revista Kairos. Disponível em [www.revistakairos.com](http://www.revistakairos.com). 2010.
- Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. CALGB 90206: A phase III trial of bevacizumab plus interferon- $\alpha$  versus interferon- $\alpha$  monotherapy in metastatic renal cell carcinoma [abstract 350]. In: *Genitourinary cancers symposium*; 14–16 February 2008; San Francisco: American Society of Clinical Oncology; 2008.
- Rini BI. Temsirolimus, an inhibitor of mammalian target of rapamycin. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 1286–1290.
- Song F, Altman DG, Glenny AM, Deeks JJ. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. *BMJ* 2003;326(7387):472
- Stahl JE. Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: an overview and guide. *Pharmacoeconomics*. 2008; 26(2):131–48.
- Sulzbacher I, Birner P, Traxler M, et al. Expression of platelet-derived growth factor- $\alpha\alpha$  receptor is associated with tumor progression in clear cell renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2003; 120: 107–112.
- Szczylik C, Demkow T, Staehler M et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon in patients with advanced renal cell carcinoma: Final results. *J Clin Oncol* 2007;25(June 20 suppl.):abstract 5025.
- Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010; Jan;14(2):1–184, iii–iv.
- Yang JC, Haworth L, Sherry RM, et al. A randomized trial of bevacizumab, an antivascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 427–434.
- Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3127–3132.