

## Custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe para câncer renal metastático na perspectiva de um hospital do Sistema Único de Saúde

Cost-effectiveness between pazopanib and sunitinib for metastatic renal cancer from the perspective of the Brazilian Unified National Health System

Costo-efectividad entre el pazopanib y el sunitinib para el cáncer renal metastático desde la perspectiva del Sistema Único de Salud

Isandra Oliveira Meirelles <sup>1</sup>  
Dulce Helena Nunes Couto <sup>1</sup>  
Rodrigo Saar da Costa <sup>1</sup>

doi: 10.1590/0102-311X00108218

### Resumo

O câncer renal é a 13ª neoplasia mais frequente no mundo. Entre 2012 e 2016, representou 1,48% das mortes por câncer no Brasil. A terapia de escolha para o tratamento de câncer renal metastático são os inibidores de tirosina quinase (ITK), sunitinibe e pazopanibe. Este artigo avalia o custo-efetividade do pazopanibe comparado ao sunitinibe no tratamento de câncer renal metastático. Foi realizada uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva de um hospital federal do Sistema Único de Saúde. No modelo de árvore de decisão foram aplicados os desfechos de efetividade e segurança dos ITK. Os dados clínicos foram extraídos de prontuários e os custos diretos consultados em fontes oficiais do Ministério da Saúde. O custo de 10 meses de tratamento, englobando o valor dos ITK, procedimentos e manejo de eventos adversos, foi de R\$ 98.677,19 para o pazopanibe e R\$ 155.227,11 para o sunitinibe. Os medicamentos apresentaram efetividade estatisticamente equivalente e diferença estatisticamente significativa para o desfecho de segurança, no qual o pazopanibe obteve o melhor resultado. O pazopanibe, nesse contexto, é a tecnologia dominante quando os custos de tratamento são associados aos de manejo de eventos adversos.

*Avaliação de Custo-efetividade; Neoplasias Renais; Proteínas Tirosina Quinases*

### Correspondência

R. S. Costa  
Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.  
Rua Marquês de Pombal 125, 7º andar, Rio de Janeiro, RJ  
20230-240, Brasil.  
saarrc@gmail.com

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, Brasil.



## Introdução

Com base nas estimativas mundiais realizadas pelo projeto GLOBOCAN, em 2012, o câncer renal é a 13ª neoplasia mais incidente e a 16ª causa de morte por câncer no mundo <sup>1</sup>. Atualmente no Brasil, poucas informações epidemiológicas estão disponíveis sobre o câncer renal. Segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), no período de 2012 a 2016, esse representou 1,48% das mortes por câncer no país <sup>2</sup>. Porém, é o mais letal entre os cânceres urológicos <sup>3,4</sup>.

O subtipo histológico mais comum é o carcinoma de células claras que representa 80% dos casos na população em geral. Sendo que mais de 30% dos pacientes evoluem para doença metastática e cerca de 40% têm recidiva após terem tratado um tumor localizado. A sobrevida global em 5 anos é de apenas 11,7% <sup>3,4,5</sup>.

O avanço no conhecimento de que os receptores de tirosina quinase (TK) desempenham um papel importante na patogênese do câncer renal, levou ao desenvolvimento de novos medicamentos da classe farmacológica dos antiangiogênicos inibidores de tirosina quinase (ITK), que atuam inibindo, principalmente, a atividade do receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGFR) e o receptor do fator de crescimento derivado das plaquetas (PDGFR) <sup>6,7</sup>.

Esses receptores desempenham um papel importante na patogênese do câncer renal devido ao envolvimento do gene Von Hippel-Lindau (VHL). Em cerca de 80% dos casos esporádicos, o VHL está inativado por deleção, mutação ou metilação. Esse gene tem função supressora de tumor e codifica a proteína envolvida na regulação da produção do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), do fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e outras proteínas indutoras de hipóxia. A inativação de VHL causa superexpressão dos agonistas de VEGFR e PDGFR, provocando sua estimulação contínua e, consequentemente, angiogênese, crescimento do tumor e metástase <sup>6</sup>.

Atualmente, os ITK são as terapias-alvo mais utilizadas e que apresentam maior índice terapêutico em comparação ao uso de placebo ou interferon- $\alpha$  <sup>8</sup>. São aprovados mundialmente por agências regulatórias, incluindo a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), os ITK sunitinibe e pazopanibe. Hoje, representam o tratamento de escolha para câncer renal metastático em pacientes que atendam aos critérios para a classificação de risco favorável ou intermediário, segundo o escore do Memorial Sloane Kettering Cancer Centre (MSKCC), frequentemente utilizado nos estudos para a comparação dos braços de tratamento em pacientes com doença localmente avançada e metastática <sup>9,10,11,12,13</sup>.

Um estudo clínico pivotal de fase III, publicado por Motzer et al. <sup>10</sup>, demonstrou que os dois medicamentos apresentam eficácia semelhante, com 42% de chances de não progressão da doença em 10 meses para o sunitinibe e 40% para o pazopanibe. Porém, trazem preocupação em relação ao perfil de toxicidade. Nesse aspecto, o pazopanibe apresentou eventos adversos menos graves. Com base nos resultados, conclui-se que o pazopanibe se mostrou não inferior ao sunitinibe em relação ao tempo de sobrevida livre de progressão (SLP) com melhor perfil de segurança, informações estas que vêm sendo confirmadas em outros estudos <sup>10,14,15</sup>.

Na Portaria nº 1.140/2014 <sup>16</sup>, em que o Ministério da Saúde publicou as *Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais*, não estão estabelecidas condutas específicas de tratamento para doença metastática por inexistência de estudos comparativos diretos que comprovem a eficácia de cada um dos medicamentos disponíveis para quimioterapia paliativa.

Em outubro de 2018, foi aberta pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) a *Consulta Pública nº 54* para avaliar a incorporação de sunitinibe e pazopanibe no Sistema Único de Saúde (SUS). A decisão no relatório de recomendação foi a de incorporação das tecnologias demandadas <sup>17</sup>.

Contudo, ainda não foram encontrados estudos de custo-efetividade com dados de mundo real no contexto brasileiro. Com a incorporação de sunitinibe e pazopanibe no SUS, é importante que as instituições de saúde se baseiem em evidências científicas para escolher a melhor alternativa a ser disponibilizada aos pacientes alinhando segurança, efetividade e alocação eficiente de recursos.

Dessa forma, este trabalho tem como objetivo realizar uma análise de custo-efetividade no tratamento com pazopanibe e sunitinibe em pacientes diagnosticados com câncer renal metastático no INCA.

## Métodos

Trata-se de uma análise econômica completa do tipo custo-efetividade baseada em modelagem, usando dados primários coletados retrospectivamente, realizada em um hospital federal do SUS especializado em oncologia. A população-alvo foi pacientes diagnosticados com câncer renal metastático.

Foram incluídos no estudo pacientes maiores de 18 anos, que fizeram tratamento com pazopanibe ou sunitinibe entre janeiro de 2010 e dezembro de 2016, período que compreende a data inicial de uso na instituição das tecnologias analisadas. Foram excluídos os pacientes que usaram um dos medicamentos para indicação que não fosse câncer renal e os que, apesar da retirada do medicamento, não tinham registro deste em prontuário. A perspectiva adotada no estudo foi para um órgão público prestador de serviços de saúde.

O pazopanibe foi padronizado na instituição em 2012, como alternativa ao sunitinibe, que já era padronizado desde 2009, motivado pelos resultados de um ensaio clínico randomizado de fase III<sup>10</sup>. O esquema de tratamento utilizado para o pazopanibe foi de 800mg por dia durante 30 dias sem intervalo. Já para o sunitinibe, o esquema predominante foi de 50mg por dia durante 28 dias com intervalo de 2 semanas<sup>9,10</sup>. Ambos os tratamentos têm alta taxa de adesão pelos pacientes.

O horizonte temporal desta análise foi de 10 meses, compatível com a proposta de modelo adotado, e consistente com o tempo médio de SLP registrado na literatura<sup>10</sup>. Não foi necessário usar taxa de desconto em função do estreito horizonte temporal.

Foi selecionada como desfecho de efetividade uma SLP de, no mínimo, 10 meses, e como de segurança a frequência e o grau de eventos adversos. A maneira como são descritos os eventos adversos em bulas, protocolos e manuais clínicos, geralmente divididos pelos efeitos do medicamento nos diferentes sistemas do organismo, não seria aplicável ao modelo devido à extensa variedade dos eventos ocorridos. Diante disso, foram adotadas três categorias (clínicos, metabólicos e hematológicos) que agruparam os eventos de sistemas afins para tornar possível sua aplicabilidade ao modelo, gerando uma frequência e um custo único para cada uma delas. Após o início do tratamento, os desfechos foram extraídos de registros em prontuário médico. Para o cálculo da efetividade (E) das tecnologias foi considerado o número de pacientes com probabilidade de progressão da doença em menos de 10 meses (P), em que:  $E = (1 - P)^{10,18,19}$ .

Os eventos adversos foram graduados de acordo com o manual *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE), versão 4.03<sup>20</sup>. Os dados clínicos dos pacientes em tratamento ambulatorial no hospital durante o período citado foram coletados dos prontuários, assim como informações epidemiológicas com relação a sexo, idade, data de diagnóstico, estadiamento e grau nuclear de Furhman ao diagnóstico, realização de nefrectomia ou metastasectomia, classificação de risco MSKCC, presença de comorbidades, realização de tratamento anterior e radioterapia, sítios metastáticos e data de óbito.

Foram assumidos como custos os reembolsos do SUS referentes aos procedimentos (consultas, exames laboratoriais e de imagem, internação e visitas ao serviço de emergência) e o preço de compra dos medicamentos, tanto os ITK quanto os de suporte para manejo de eventos adversos. Os valores dos procedimentos foram consultados no Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses, Materiais e Medicamentos Especiais (SIGTAP; <http://sigtap.data.sus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>, acessado em Abr/2017), na competência de 2017. O preço dos medicamentos foi consultado na base de dados de compras oficial do Ministério da Saúde (<https://www.comprasgovernamentais.gov.br/>, acessado em Abr/2017), considerando os preços de aquisição das licitações 2017. Não houve diferença significativa nos preços de medicamentos e procedimentos durante o período estudado.

Devido à diferença do esquema terapêutico entre os dois medicamentos e a adoção de regimes terapêuticos diversos no grupo do sunitinibe, para fins de comparabilidade, neste estudo foi conveniado como ciclo de tratamento um período de 30 dias para ambos os grupos.

Com base na coleta de dados dos desfechos foi construída uma árvore de decisão, com inserção das probabilidades relativas a cada categoria de eventos associadas aos seus custos. Os pressupostos estruturais adotados para o emprego do modelo assumiram a não progressão da doença no período de 10 meses, e a ordem de ocorrência dos eventos adversos é aleatória e não interfere na análise. A ordem de disposição das categorias de eventos no modelo segue o impacto causado nos custos.

Foi realizada análise de sensibilidade univariada de forma determinística, com base na variação dos custos dos medicamentos e no grau de incertezas da gravidade dos desfechos<sup>21</sup>. Foram propostos dois cenários que tinham como objetivo avaliar variações dos custos dos medicamentos e/ou agravamento dos desfechos primários avaliados. Não foi realizada análise de sensibilidade probabilística, do tipo Monte Carlo, nem construído o gráfico de Tornado.

As características dos pacientes foram avaliadas e comparadas usando-se o programa estatístico SPSS 20.0 (<https://www.ibm.com/>), aplicando o teste de Mann-Whitney para as variáveis contínuas e o teste qui-quadrado para as variáveis categóricas. Sobrevida global e SLP foram avaliadas pela análise de Kaplan-Meier com o teste de *log-rank*. Os sujeitos foram censurados quando na data de término do estudo não tivesse ocorrido progressão da doença, por ainda estarem vivos, ou por perda de seguimento.

Para a determinação de sobrevida global, foi verificado o tempo entre o diagnóstico e a morte por qualquer causa. E para a SLP, o tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão objetiva do tumor refletida por crescimento tumoral, metástase ou aumento de lesões metastáticas que estejam confirmados por exames de imagem ou morte<sup>22</sup>.

Para controlar o potencial confundimento na associação entre os fatores prognósticos e os desfechos, foram usadas as técnicas de pareamento e análise estratificada de subgrupos.

O software utilizado para a construção do modelo foi o Microsoft Excel 2010 (<https://products.office.com/>). A unidade monetária foi o Real (R\$). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do INCA, sob o CAAE 64688317.4.0000.5274. A pesquisa não recebeu financiamento para sua realização.

## Resultados

Dos 112 pacientes que tinham registro de retirada de pazopanibe ou sunitinibe na farmácia ambulatorial desde a data em que foram padronizados na instituição, foram excluídos 17 pacientes que usaram os medicamentos para outro tipo de câncer ou que, apesar da retirada de um dos medicamentos em questão, não tinham registro de uso em prontuário.

Permaneceram no estudo 95 pacientes, sendo 34 no grupo do pazopanibe e 61 no grupo do sunitinibe. A média de idade foi de 57 ( $\pm 10,6$ ) e 56 ( $\pm 13,4$ ) anos para pazopanibe e sunitinibe, respectivamente. O subtipo histológico mais comum foi o de células claras, apresentado por cerca de 80% dos pacientes de cada grupo. A maioria da população do estudo se encaixa nos critérios de classificação de risco favorável ou intermediário segundo o MSKCC, score mais utilizado para a comparação entre os grupos de tratamento para câncer renal metastático. Os sítios metastáticos mais prevalentes foram pulmão, ossos e fígado (Tabela 1).

As análises de pareamento e subgrupos indicaram que os resultados não foram conduzidos por nenhum subgrupo específico. Os resultados foram similares no primeiro pareamento utilizando o fator prognóstico mais importante, que é a classificação de risco MSKCC<sup>23</sup>; no segundo pareamento feito com o objetivo de selecionar pacientes com as mesmas características nos dois grupos; e nos subgrupos em que foram excluídos os pacientes que suspenderam o tratamento temporariamente.

Os eventos adversos mais comuns entre os pacientes que usaram pazopanibe foram anemia (67%), hiperglicemia (48%), elevação de transaminases (42%) e fadiga (42%). Para os que utilizaram sunitinibe, os mais comuns foram fadiga (78%), hipotireoidismo (59%), náusea (58%), plaquetopenia (55%), mucosite (54%), síndrome mão-pé (48%), anemia (48%) e diarreia (48%). Os eventos adversos fatais foram perfuração gastrointestinal (3%) no grupo do pazopanibe, e infarto (2%) no grupo do sunitinibe.

A SLP média no grupo do pazopanibe foi de 11 ( $\pm 1,6$ ) meses, e 14,3 ( $\pm 1,9$ ) meses para o sunitinibe (Figura 1). Foi encontrada uma diferença de efetividade entre os medicamentos, com 44% de chance de não progressão da doença em 10 meses para o pazopanibe, e 59% para o sunitinibe, sem diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,22$ ). Dessa forma, quanto ao desfecho de efetividade os dois medicamentos podem ser considerados equivalentes.

Quanto ao desfecho de segurança foi observada diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,000$ ) entre a média de eventos adversos ocorridos em cada grupo. Cada participante do grupo do pazopa-

**Tabela 1**

Características clínico-demográficas dos pacientes.

Características	Pazopanibe	Sunitinibe
Número de pacientes	34	61
Gênero (%)		
Masculino	52,9	63,9
Feminino	47,1	36,1
Idade média (DP)	57 (10,6)	56 (13,4)
Pacientes com comorbidades (%)	79,4	65,6
Pacientes que fizeram tratamento anterior (%)	11,8	8,2
Pacientes que fizeram radioterapia (%)	23,5	21,3
Subtipo histológico (%)		
Células claras	85,3	86,9
Papilífero	8,8	9,8
Cromóforo	5,9	3,3
Grau nuclear de Fuhrman (%)		
Não encontrado	32,3	34,4
1	0,0	3,3
2	17,6	24,6
3	29,5	23,0
4	20,6	14,8
Classificação de risco MSKCC (%)		
Favorável	58,8	57,4
Intermediário	35,3	32,8
Desfavorável	5,9	9,8
Número de sítios metastáticos (%)		
≤ 2	73,5	85,3
≥ 3	26,5	14,7
Procedimentos cirúrgicos (%)		
Nefrectomia	85,3	80,3
Metastastectomia	0,0	9,8

DP: desvio padrão; MSKCC: escore do Memorial Sloane Kettering Cancer Centre.

Fonte: elaboração própria.

nibe apresentou, em média, 7 eventos e os do sunitinibe, 13 eventos, durante o horizonte temporal avaliado (Tabela 2).

Na Tabela 3 também estão discriminadas as frequências das categorias de eventos adversos em cada grupo. Os eventos clínicos ocorreram em 42% dos pacientes que usaram pazopanibe e em 60% dos que utilizaram sunitinibe. Para os eventos metabólicos, as frequências foram de 44% no grupo do pazopanibe e 30% no do sunitinibe. E por último, os hematológicos que foram observados em 14% das pessoas que fizeram uso de pazopanibe e em 10% das que usaram sunitinibe.

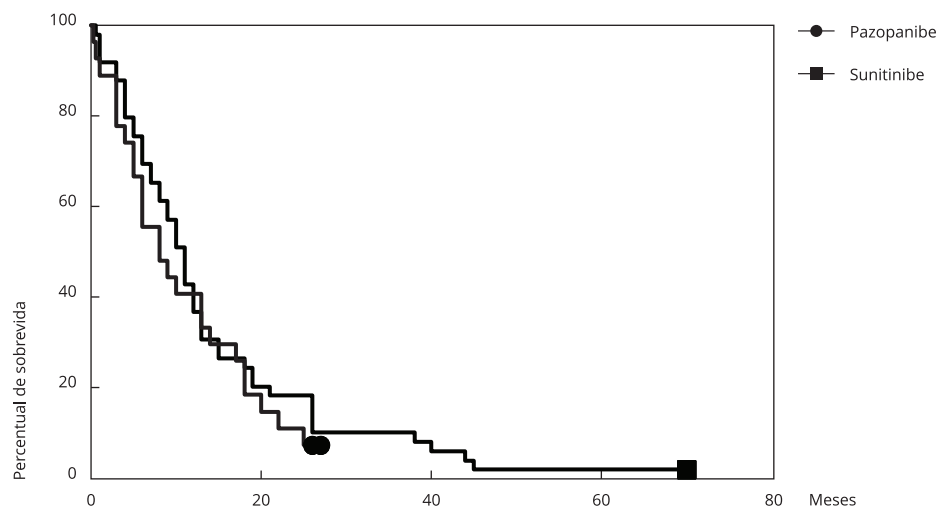
Os custos considerados para os cálculos de tratamento foram os gastos com exames e consultas somados aos custos dos respectivos medicamentos e manejo de eventos adversos por um período de tratamento de dez meses, e aplicados ao modelo de análise (Tabela 3).

Os custos totais, abrangendo o tratamento e o manejo de eventos adversos, foram de R\$ 98.677,19 e de R\$ 155.227,11 para os grupos de pazopanibe e sunitinibe, respectivamente. A árvore de decisão gerou um custo incremental de R\$ 56.549,92 por paciente tratado com sunitinibe (Figura 2).

O sunitinibe obteve uma efetividade incremental de 0,15 e também um incremento em anos de sobrevida livre de progressão (do inglês, *Progression Free Life Year – PFLY*) de 0,28 PFLY, resultando em uma razão de custo-efetividade incremental por ano de sobrevida livre de progressão (RCEI/PFLY) de

**Figura 1**

Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão de doença para o grupo tratado com pazopanibe *versus* sunitinibe.

**Tabela 2**

Segurança e efetividade comparativa entre pazopanibe e sunitinibe.

	Pazopanibe (n = 34)	Sunitinibe (n = 61)	Valor de p
Sobrevida livre de progressão (DP)	11 meses ( $\pm 1,6$ )	14,3 meses ( $\pm 1,9$ )	0,46
Sobrevida global (DP)	82 meses ( $\pm 14,3$ )	83 meses ( $\pm 13$ )	0,37
Efetividade (%)	44	59	0,22
Descontinuação do tratamento por toxicidade (%)	21	18	0,86
Redução de dose por evento adverso (%)	18	29	0,23
Suspensão temporária do tratamento (%)	6%	20%	0,80
Média de eventos adversos/pessoa	7	13	0,00

DP: desvio padrão.

Fonte: elaboração própria.

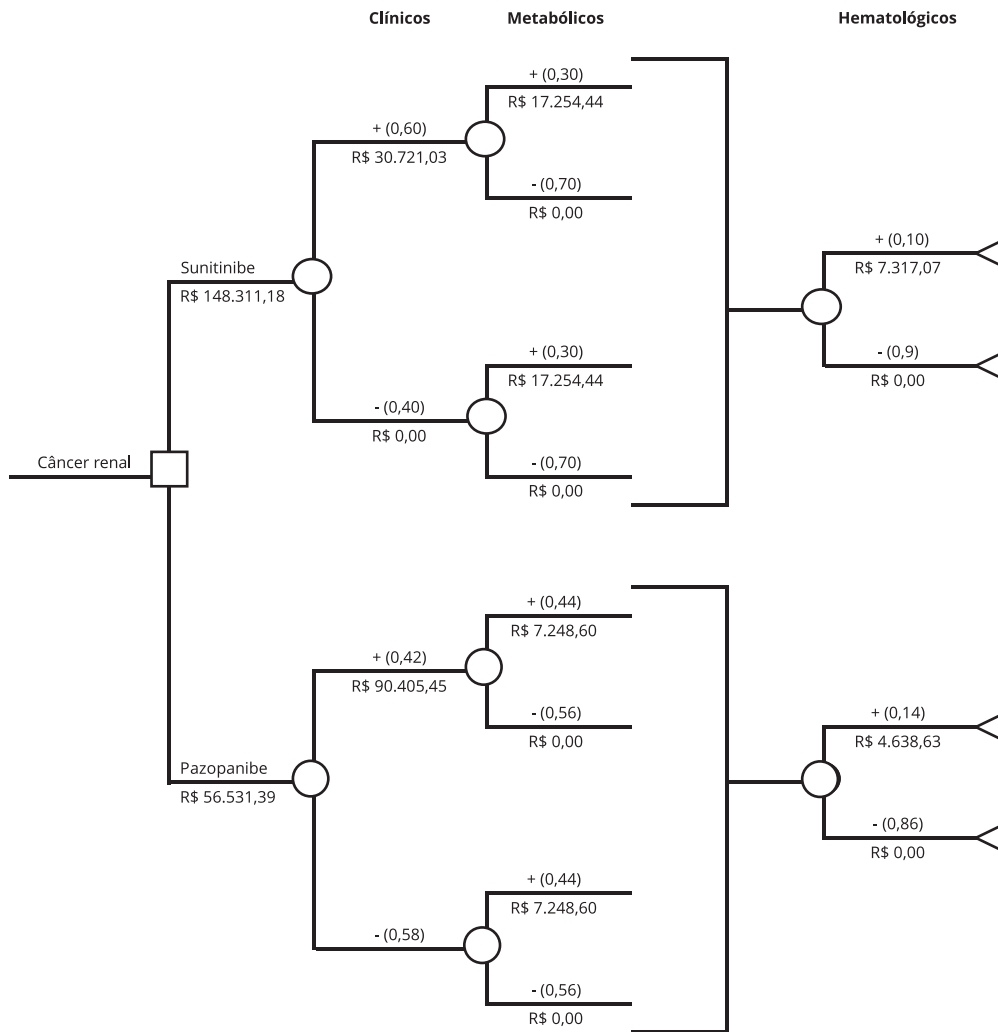
R\$ 201.964,00 (Tabela 3). Considerando o fato de que ambas as tecnologias não apresentam diferença de efetividade estatisticamente significativa, o pazopanibe mostrou-se dominante em relação ao sunitinibe, quando os custos de tratamento estão associados aos custos de manejo de eventos adversos.

Assumindo-se um limite de disposição a pagar de R\$ 91.221,00/PFLY, equivalente a três vezes o PIB *per capita* no ano de 2016 no Brasil (<https://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>, acessado em 26/Dez/2017), como recomenda a Organização Mundial da Saúde (OMS) aos países que não têm limiar de custo-efetividade definido, o pazopanibe apesar de ser a tecnologia dominante neste contexto, não seria considerado custo-efetivo para o Brasil, de acordo com esta recomendação <sup>24</sup>.

A análise de sensibilidade foi aplicada com o objetivo de propor cenários desfavoráveis à tecnologia dominante e testar a robustez do modelo. No primeiro cenário foi aplicada a redução de 50% no preço do comprimido de sunitinibe. O custo do tratamento com sunitinibe reduziu para R\$ 100.177,30. Nesse cenário, o sunitinibe passou a ser dominante em relação ao pazopanibe com

**Figura 2**

Árvore de decisão.



Nota: os valores entre parênteses representam as probabilidades associadas ao evento ocorrer (+) ou não ocorrer (-). Estão dispostos os custos de tratamento com pazopanibe e sunitinibe, e os custos de manejo de cada categoria de eventos adversos logo abaixo dos braços das probabilidades positivas de ocorrência de evento adverso.  
Fonte: elaboração própria.

uma RCEI de R\$ -10.000,00. No cenário 2, considerou-se a não ocorrência do evento de perfuração gastrointestinal no grupo do pazopanibe, que causou um impacto importante no custo do tratamento com este medicamento. Sem a ocorrência desse evento, o custo do tratamento com pazopanibe reduziu para R\$ 66.285,09.

**Tabela 3**

Parâmetros aplicados ao modelo de árvore de decisão e razão de custo-efetividade incremental (RCEI) do pazopanibe comparado ao sunitinibe.

	Pazopanibe (n = 34)	Sunitinibe (n = 61)
Frequências de EAs por categorias (%)		
Clínicos	42	60
Laboratoriais	44	30
Hematológicos	14	10
Custos de tratamento e manejo de EAs (R\$)		
Procedimentos	1.299,34	1.119,18
Medicamento	54.600,00	147.192,00
EAs clínicos	90.405,45	30.721,03
EAs metabólicos	7.248,60	17.254,44
EAs hematológicos	4.638,63	7.317,07
RCEI		
Custo (R\$)	98.677,19	155.227,11
Efetividade (%)	44	59
Custo-efetividade (R\$)	224.266,34	263.096,80
PFLY [anos (meses)]	0,91 (11,00)	1,19 (14,3)
RCEI (PFLY) (R\$)	DOMINANTE	

EAs: eventos adversos; PFLY: *Progression Free Life Years*.

Fonte: prontuários e fontes oficiais do Ministério da Saúde; elaboração própria.

## Discussão

A construção do modelo de decisão levou em conta os desfechos de maior relevância para o tratamento de câncer renal metastático. E suas frequências em mundo real demonstraram que ambos os medicamentos apresentam efetividade semelhante, porém com diferença com relação ao desfecho de segurança, no qual o pazopanibe apresentou menor média de eventos adversos ocorridos por paciente. Ambos os medicamentos apresentaram benefício clínico acima do esperado no mundo real em comparação com o obtido no ensaio clínico pivotal, considerando que o pazopanibe apresentou eficácia de 40% e efetividade de 44%, e o sunitinibe obteve eficácia de 42% e efetividade de 59% de chance de não progressão da doença em 10 meses. Além disso, a segurança e a tolerância aos tratamentos com pazopanibe e sunitinibe foram similares aos resultados encontrados na literatura<sup>10,11</sup>.

Em torno de 73,6% dos eventos adversos observados eram de grau 1-2 e foram tratados ambulatorialmente. A frequência de eventos adversos de grau 1-2 no ensaio clínico de Motzer et al.<sup>10</sup> foi de 56,4%. Os eventos adversos de graduação 1-2 são considerados leves e oferecem menor risco ao paciente, mas apresentaram grande impacto no custo e na possibilidade de interrupção do tratamento. O pazopanibe mostrou ter melhor perfil de segurança. Apesar disso, os gastos com a categoria de eventos adversos clínicos foram bem mais expressivos nesse grupo do que no outro.

Conforme evidenciado por um dos cenários da análise de sensibilidade, isso se explica pelo fato de ter ocorrido o evento de perfuração gastrointestinal, o que custou mais de dois meses de internação hospitalar e utilização de muitos medicamentos de suporte, e alguns deles com custo elevado. No grupo do sunitinibe também ocorreu um evento fatal, ocasionado por infarto, mas que não despendeu de recursos clínicos por tempo prolongado.

Caso fosse aplicada uma análise de custos indiretos, que está relacionada à perda permanente de produtividade, isto poderia implicar um aumento de custos relevante para o grupo do sunitinibe, tendo em vista que os eventos associados ao aparelho circulatório têm uma taxa de mortalidade cerca de 5 vezes maior do que os eventos do aparelho digestivo, observados com o uso do pazopanibe, de acordo com a proporção de óbitos por grupos de causa. Segundo as estimativas do Sistema de Infor-



mações sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde (<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/evitb10uf.def>, acessado em 26/Dez/2017), em 2015, as doenças do aparelho circulatório representaram 27,6% das mortes no Brasil, e as doenças do aparelho digestivo representaram, apenas, 5,08% das mortes por grupos de causa no país.

Na análise de sensibilidade pôde ser observado que o valor a partir do qual o sunitinibe passa a ser dominante é encontrado quando há redução de pelo menos 50% no preço do comprimido. Em uma licitação em que o preço de compra praticado apresentasse essa redução, o sunitinibe poderia se tornar uma aquisição mais eficiente para a instituição, se o pazopanibe mantivesse o valor unitário atual, já que a efetividade dos dois medicamentos é equivalente.

Embora ultrapasse o limiar de aceitabilidade proposto pela OMS, a disponibilização do pazopanibe pelo SUS resultaria em aumento de sobrevida e de qualidade de vida à parcela da população acometida por câncer renal metastático. Atualmente, o medicamento que pode ser custeado pelo valor da Autorização de Procedimentos de Alta Complexidade (APAC) que corresponde ao procedimento de quimioterapia de carcinoma de rim avançado, é o interferon- $\alpha$ . Um estudo clínico de fase III publicado por Motzer et al.<sup>25</sup> demonstrou que a SLP foi de 11 meses para pacientes tratados com sunitinibe e de 5 meses no grupo tratado com interferon- $\alpha$ . Em relação à qualidade de vida, os pacientes relataram se sentir mais bem dispostos usando sunitinibe, devido ao seu perfil de eventos adversos. A taxa de resposta ao interferon- $\alpha$  varia entre 5 e 20%<sup>25</sup>.

A incorporação de um inibidor de tirosina quinase ao SUS, idealmente neste contexto o pazopanibe, por apresentar melhor perfil de segurança e menor custo que a terapia com sunitinibe<sup>26,27</sup>, representaria um importante avanço no prognóstico do câncer renal metastático por ser uma doença com poucas alternativas de tratamento.

A natureza retrospectiva do estudo traz algumas limitações, como viés de informação, ocasionando perdas de algumas informações que não estão descritas adequadamente em prontuários, como o estadiamento, a ocorrência e grau dos eventos adversos e as condutas para o manejo destes eventos. Além disso, as condutas de acompanhamento da evolução do paciente e controle de eventos adversos não são padronizadas na instituição, o que também trouxe dificuldade em relação ao cálculo dos custos de tratamentos. Especialmente no grupo do Sunitinibe em que foram prescritos esquemas de administração personalizados para alguns pacientes.

Até o momento não foram encontrados estudos de mundo real comparando estratégias de quimioterapia paliativa em câncer renal avançado ou metastático. As características da população do estudo podem estar próximas às dos pacientes atendidos em outros serviços públicos de oncologia no Brasil e, provavelmente, estes dados podem ser aplicados à realidade de outras instituições públicas de saúde no país, com o objetivo de auxiliar gestores e órgãos governamentais na tomada de decisão no processo de avaliação tecnológica.

## Conclusão

Ambas as tecnologias avaliadas apresentaram efetividade semelhante. No entanto, quanto ao desfecho de ocorrência de eventos adversos, associado à segurança, o pazopanibe obteve melhor resultado quando comparado ao sunitinibe. Portanto, o pazopanibe se mostrou não inferior ao sunitinibe em relação à sobrevida livre de progressão da doença, porém com melhor perfil de segurança. Considerando o tempo médio de 10 meses de tratamento, o custo total com o pazopanibe foi de R\$ 98.677,19, e do sunitinibe R\$ 155.227,11 com um custo incremental de R\$ 56.549,92. A análise de sensibilidade demonstrou ser favorável ao uso do pazopanibe, considerando o valor unitário atual do sunitinibe, cinco vezes maior que o do pazopanibe. Apesar de não ser considerado custo-efetivo segundo os parâmetros internacionais recomendados pela OMS, o pazopanibe é a tecnologia dominante no tratamento ambulatorial de pacientes com câncer renal metastático.

## Colaboradores

I. O. Meirelles contribuiu com a análise e interpretação dos dados, redação do manuscrito, coleta de dados, revisão intelectual crítica do manuscrito, estruturação do método de trabalho, apresentação de sugestões importantes incorporadas ao trabalho. D. H. N. Couto contribuiu com a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, revisão intelectual crítica do manuscrito, orientação do trabalho, apresentação de sugestões importantes incorporadas ao trabalho e aprovação final para publicação. R. S. Costa contribuiu com a concepção e planejamento do trabalho, análise e interpretação dos dados, revisão intelectual crítica do manuscrito, estruturação do método de trabalho, orientação do trabalho, apresentação de sugestões importantes incorporadas ao trabalho e aprovação final para publicação.

## Informações adicionais

ORCID: Isandra Oliveira Meirelles (0000-0002-3086-1210); Dulce Helena Nunes Couto (0000-0002-1795-2337); Rodrigo Saar da Costa (0000-0002-1719-6949).

## Agradecimentos

Ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

## Referências

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. v1.0. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2013. (IARC CancerBase, 11).
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Atlas de mortalidade por câncer. <https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/> (acessado em 25/Jan/2018).
3. Wunsch-Filho V. Insights on diagnosis, prognosis and screening of renal cell carcinoma. *São Paulo Med J* 2002; 120:163-4.
4. Barbosa GS, Lima R, Guimarães RM. Série histórica de mortalidade por neoplasias renais no Brasil (1996-2010). *Cad Saúde Colet (Rio J)* 2010; 20:537-40.
5. Howlader N, Noone A, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Kosary CL, et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda: National Cancer Institute; 2017.
6. Graves A, Hessamondini H, Wong G, Lim WH. Metastatic renal cell carcinoma: update on epidemiology, genetics, and therapeutic modalities. *Dove Press Journal* 2013; 2:73-90.
7. Osawa T, Takeuchi A, Kojima T, Shinohara N, Eto M, Nishiyama H. Overview of current and future systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2019; 49:395-403.
8. The National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines. Kidney cancer, version 3.2018. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf) (acessado em 25/Jan/2019).
9. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, Khoo V, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 Suppl 5:58-68.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013; 369:722-31.
11. Kourie HR, Bakouny Z, Eid R, Haddad FG, Kattan J. The merit of tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant setting of high-risk renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Future Oncol* 2018; 14:829-35.
12. Isaacsson Velho P, Nardo M, Souza MCLA, Bonadio RRCC, Marta GN, Muniz DQB, et al. Analysis of efficacy and toxicity profile of first-line sunitinib or pazopanib in metastatic clear cell renal cell carcinoma in the Brazilian population. *J Glob Oncol* 2018; (4):1-10.
13. Powles T, Albiges L, Staehler M, Bensalah K, Dabestani S, Giles RH, et al. Updated European Association of Urology guidelines recommendations for the treatment of first-line metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol* 2017; pii:S0302-2838(17)31001-1.

14. Kim MS, Chung HS, Hwang EC, Jung SI, Kwon DD, Hwang JE, et al. Efficacy of first-line targeted therapy in real-world Korean patients with metastatic renal cell carcinoma: focus on sunitinib and pazopanib. *J Korean Med Sci* 2018; 33:e325.
15. Méndez-Vidal MJ, Molina A, Anido U, Chirivella I, Etxaniz O, Fernández-Parra E, et al. Pazopanib: evidence review and clinical practice in the management of advanced renal cell carcinoma. *BMC Pharmacol Toxicol* 2018; 19:77.
16. Ministério da Saúde. Portaria nº 1.440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. *Diário Oficial da União* 2014; 17 dez.
17. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Sunitinibe ou pazopanibe para o tratamento de pacientes portadores de carcinoma renal de células claras metastático. Brasília: Ministério da Saúde; 2018. (Relatório de Recomendação, 406).
18. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-8.
19. MacLean E, Mardekian J, Cisar LA, Hoang CJ, Harnett J. Real-world treatment patterns and costs for patients with renal cell carcinoma initiating treatment with sunitinib and pazopanib. *J Manag Care Spec Pharm* 2016; 22:979-89.
20. National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. 2010. [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf) (acessado em 05/Mar/2017).
21. Secoli SR, Nita ME, Ono-Nita SK, Nobre M. Avaliação de tecnologia em saúde. II. A análise de custo-efetividade. *Arq Gastroenterol* 2010; 47:329-33.
22. Machado KK, Katz A, Buyse M, Saad ED. Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias. *Rev Assoc Med Bras* 2010; 56:493-516.
23. Coelho RC, Reinert T, Campos F, Peixoto FA, Andrade CA, Castro T, et al. Sunitinib in patients with advanced renal cell cancer: the Brazilian National Cancer Institute (INCA) experience. *Int Braz J Urol* 2016; 42:694-703.
24. World Health Organization. Making choices in health: WHO guide to cost-effectiveness analysis. Cost-effectiveness thresholds. [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.htm](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.htm) (acessado em 26/Dez/2017).
25. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 352:115-24.
26. Amdahl J, Diaz J, Sharma A, Park J, Chandiwana D, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. *PLoS One* 2017; 12:e0175920.
27. Capri S, Porta C, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma from an Italian national health service perspective. *Clin Ther* 2017; 39:567-80.e2.

## Abstract

Renal cancer is the 13th most frequent neoplasm in the world. From 2010 to 2014, renal cancer accounted for 1.43% of cancer deaths in Brazil. The treatment of choice for metastatic renal cancer is tyrosine kinase inhibitors (TKI) sunitinib and pazopanib. This article assesses cost-effectiveness between pazopanib and sunitinib in the treatment of metastatic renal cancer. A cost-effectiveness study was performed from the perspective of a federal hospital under the Brazilian Unified National Health System (SUS). TKI effectiveness and safety outcomes were applied to the decision tree model. Clinical data were extracted from patient charts, and direct costs were consulted from official Ministry of Health sources. The cost of 10 months of treatment, including the costs of the TKI, procedures and management of adverse events, was BRL 98,677.19 for pazopanib and BRL 155,227.11 for sunitinib. The drugs displayed statistically equivalent effectiveness and statistically different safety outcomes, with pazopanib displaying better results. In this setting, pazopanib is the dominant technology when the treatment costs are analyzed together with the costs of managing adverse events.

*Cost-Effectiveness Evaluation; Kidney Neoplasms; Protein-Tyrosine Kinases*

## Resumen

El cáncer renal es la 13ª neoplasia más frecuente en el mundo. Entre 2010 y 2014, representó un 1,43% de las muertes por cáncer en Brasil. La terapia de elección para el tratamiento de cáncer renal metastásico son los inhibidores de tirosina quinasa (ITK), sunitinib y pazopanib. Este artículo evalúa el costo-efectividad entre pazopanib y sunitinib en el tratamiento de cáncer renal metastásico. Se realizó un análisis de costo-efectividad desde la perspectiva de un hospital federal del Sistema Único de Salud. En el modelo de árbol de decisión se aplicaron los desenlaces de efectividad y seguridad de los ITK. Los datos clínicos se extrajeron de registros médicos, y los costos directos consultados en fuentes oficiales del Ministerio de Salud. El costo de 10 meses de tratamiento, englobando el valor de los ITK, procedimientos y gestión de eventos adversos, fue de BRL 98.677,19 con el pazopanib y BRL 155.227,11 con el sunitinib. Los medicamentos presentaron efectividad estadísticamente equivalente y diferencia estadísticamente significativa para el desenlace de seguridad, en el que el pazopanib obtuvo el mejor resultado. El pazopanib, en este contexto, es la tecnología dominante cuando los costes de tratamiento están asociados a los de la gestión de eventos adversos.

*Evaluación de Costo-Efectividad; Neoplasias Renales; Proteínas Tirosina Quinasas*

---

Recebido em 01/Jun/2018  
Versão final reapresentada em 27/Fev/2019  
Aprovado em 22/Mar/2019