

Análise de custo-efetividade do uso de gefitinibe *versus* protocolos de quimioterapia no tratamento de primeira linha do câncer de pulmão não-pequenas células metastático, EGFR positivo

Cost-effectiveness analysis of gefitinib versus chemotherapy protocols in the first line treatment of non small-cell EGFR positive lung cancer

Tony Piha¹, Mario Marques¹, Luciano Paladini², Vanessa Teich³

Palavras-chave:

neoplasias pulmonares, gefitinibe, receptor do fator de crescimento epidérmico

Keywords:

lung neoplasms, gefitinib, epidermal growth factor receptor

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão apresenta alta incidência e mortalidade no Brasil. Grande parte dos tumores é do tipo não-pequenas células (CPNPC) e 54% apresentam-se com metástases ao diagnóstico. O objetivo deste estudo foi avaliar o custo-efetividade do gefitinibe *versus* protocolos quimioterápicos no tratamento do CPNPC avançado com mutação do EGFR em primeira linha, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde. **Métodos:** Foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade com base em um modelo de Markov, para comparar o uso de gefitinibe *versus* cisplatina/docetaxel, cisplatina/vinorelbina, cisplatina/gencitabina ou carboplatina/paclitaxel. Os desfechos contemplados foram: sobrevida livre de progressão, sobrevida global e sobrevida ajustada para qualidade. Somente custos médicos diretos foram incluídos na análise, em um período de tempo de cinco anos. Custos e desfechos foram descontados. Os resultados foram apresentados pela razão de custo-efetividade incremental por ano de vida salvo. **Resultados:** A metanálise avaliando a eficácia de gefitinibe estimou um HR de 0,43 para SLP e 0,82 para SG. Os custos totais no período de tempo de cinco anos associados ao tratamento com gefitinibe, cisplatina/docetaxel, cisplatina/vinorelbina, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel foram de R\$140.824, R\$155.091, R\$137.382, R\$143.373 e R\$169.749, respectivamente. O benefício médio com cada alternativa foi de 2,105 e 1,898 anos de vida para gefitinibe e quimioterapias, respectivamente. **Conclusão:** Gefitinibe mostrou-se dominante quando comparado a cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel. O custo por ano de vida salvo da comparação de gefitinibe com cisplatina/vinorelbina foi de R\$16.643, sendo custo-efetivo se considerado o limite de uma vez o PIB per capita no Brasil.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer has high incidence and mortality in Brazil. Most tumors are non small-cell (NSCLC) and 54% present with metastases at diagnosis. The aim of this study was to evaluate the cost-effectiveness of gefitinib versus chemotherapy protocols in the treatment of advanced NSCLC with EGFR mutation in the first line, from the perspective of Brazilian Private Healthcare System. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was developed based on a Markov model to compare the use of gefitinib versus cisplatin/docetaxel, cisplatin/vinorelbine, cisplatin/gemcitabine or carboplatin/paclitaxel. The outcomes considered were: progression-free survival, overall survival and quality adjusted survival. Only direct medical costs were included in the analysis, in a time horizon of 5 years. Costs and outcomes were discounted. The results were presented as the incremental cost-effectiveness ratio per life year saved. **Results:** The meta-analysis evaluating the efficacy of gefitinib estimated a HR of

Recebido em: 13/09/2011 – Aprovado para publicação em: 07/11/2011

1. AstraZeneca, Cotia, SP, Brasil

2. Evidências, Campinas, SP, Brasil

3. MedInsight, São Paulo, SP, Brasil

Instituição onde o estudo foi realizado: Medinsight - Decisions in health care

Endereço para correspondência: Vanessa Teich, (11) 5031-1308 – Rua Hollywood, 330 – Brooklin, São Paulo, SP – CEP 04564-040

Financiamento: Este estudo foi parcialmente financiado por AstraZeneca do Brasil.

0.43 for PFS and 0.82 for OS. The total costs in the time horizon of five years associated to treatment with gefitinib, cisplatin/docetaxel, cisplatin/vinorelbine, cisplatin/gemcitabine and carboplatin/paclitaxel were R\$140,824, R\$155,091, R\$137,382, R\$143,373 and R\$169,749, respectively. The average benefit for each alternative was 2.105 and 1.898 life years for gefitinib and chemotherapy, respectively. **Conclusion:** Gefitinib was found to be dominant when compared to cisplatin/docetaxel, cisplatin/gemcitabine and carboplatin/paclitaxel. The cost per life-year saved comparing gefitinib with cisplatin/vinorelbine was R\$16,643, being cost-effective if one considers the threshold of one time the Brazilian GDP per capita.

Introdução

De acordo com a Agência Internacional para Pesquisa em Câncer, 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 (Inca, 2009). No Brasil, foram estimados 27.630 casos novos de câncer de pulmão em 2010, tornando esta a quarta neoplasia de maior incidência no país. Além disso, é a neoplasia responsável pela maior mortalidade, com 20.485 mortes por câncer de pulmão no Brasil em 2008 (Inca, 2009).

Dos pacientes com câncer de pulmão, 85% são do tipo não-pequenas células (CPNPC). Destes, 44% são de histologia adenocarcinoma e 54% apresentam-se com metástases à distância no momento do diagnóstico, com outros 22% apresentando envolvimento regional com alto risco de metastatização (Altekruse *et al.*, 2009).

O tratamento quimioterápico com base em platina, para pacientes portadores de CPNPC avançado (estádio IIIB/IV) e com índice de desempenho adequado, resulta em aumento de sobrevida sem deterioração da qualidade de vida dos pacientes (NSCLC, 2008), sendo este 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. Tal fato é demonstrado, por exemplo, pela não superioridade de esquemas com três agentes *versus* esquemas com dois agentes (Delbaldo *et al.*, 2004), pela ausência de benefício consistente em sobrevida gerada pela manutenção do regime quimioterápico por mais de quatro a seis ciclos (Lima *et al.*, 2009; Soon *et al.*, 2009) e pela equivalente eficácia terapêutica de regimes contendo quimioterápicos ditos de "terceira geração" (Schiller *et al.*, 2002). Assim, novos alvos terapêuticos e novos agentes e regimes de tratamento têm sido estudados para o emprego em pacientes com câncer de pulmão avançado.

Os Receptores do Fator de Crescimento Epidérmico (Epidermal Growth Factor Receptors/EGFR) são receptores transmembrana que podem sofrer a ação de diferentes ligantes. Após esta ligação, há a formação de um dímero do EGFR com ativação de vias de sinalização intracelular que podem resul-

tar em proliferação celular, bloqueio de mecanismos apoptóticos, ativação de mecanismos de invasão e metastatização e indução de angiogênese (Ciardiello *et al.*, 2008). O EGFR demonstrou desempenhar um importante papel na carcinogênese de diversas neoplasias, como o CPNPC (Dahabreh *et al.*, 2010).

O gefitinibe é uma pequena molécula que atua competindo com a adenosina trifosfato (ATP) na ligação ao domínio intracelular tirosina quinase do EGFR, suprimindo sua autofosforilação e a consequente sinalização em cascata (Sequist *et al.*, 2007).

O objetivo deste estudo foi desenvolver uma análise de custo-efetividade avaliando o uso de gefitinibe *versus* protocolos quimioterápicos padrão no tratamento do CPNPC com mutação do EGFR em primeira linha.

Métodos

Neste estudo foram avaliados pacientes com CPNPC com mutação do EGFR, elegíveis à primeira linha de tratamento, elegíveis ao tratamento com gefitinibe ou com protocolos quimioterápicos contendo cisplatina associada a docetaxel, cisplatina associada a vinorelbina, cisplatina associada a gemcitabina ou carboplatina associada a paclitaxel.

O tipo de análise selecionado foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo objetiva comparar os custos e os desfechos de saúde envolvidos no tratamento do CPNPC com mutação do EGFR. Os desfechos contemplados foram anos de vida livres de progressão (sobrevida livre de progressão), sobrevida global e anos de vida ajustados para qualidade (QALYs).

Em termos de desfechos econômicos, foram considerados custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, administração dos protocolos de quimioterapia, tratamento de eventos adversos e follow-up dos pacientes. Todos os custos foram considerados sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

Para projeção dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov que acompanhou os pacientes ao longo do curso natural da doença até o final de

sua vida, considerando sua transição por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram: sobrevida livre de progressão, progressão e morte (por câncer e por outras causas).

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

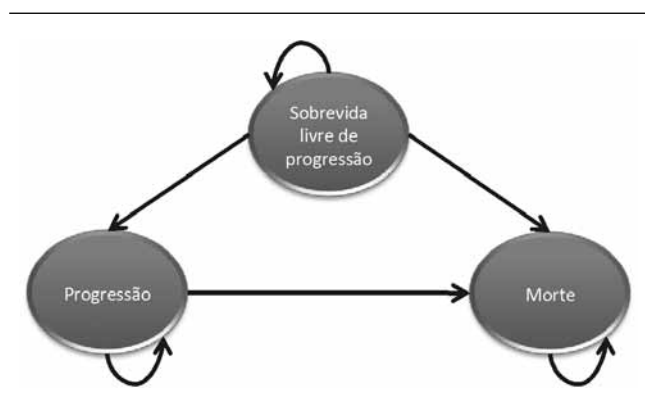


Figura 1: Estrutura do modelo de Markov.

O paciente inicia o tratamento com gefitinibe ou com os diferentes protocolos de quimioterapia 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 espaço de tempo de cinco anos no cenário base, de forma a refletir o período de vida dos pacientes acompanhados no modelo. Custos e desfechos foram descontados a uma taxa anual de 5%.

As probabilidades de transição foram obtidas a partir de estudos clínicos avaliando a eficácia dos tratamentos incluídos na análise, selecionados a partir de revisão e análise crítica da literatura. Os percentuais de pacientes livres de progressão e vivos a cada ciclo de 21 dias, em tratamento com protocolos de quimioterapia, foram baseados no ajuste de curvas Weibull às curvas de Kaplan-Meier obtidas dos estudos clínicos. Os protocolos de quimioterapia foram considerados equivalentes em termos de eficácia, com base nos resultados do estudo de Schiller *et al.* (2002).

Para estimativa das curvas de sobrevida de pacientes em uso de gefitinibe foram aplicados os hazard ratios para sobrevida global e sobrevida livre de progressão associados ao uso do produto *versus* quimioterapias. Como foi encontrado mais de um estudo avaliando a eficácia de gefitinibe nesta indicação, foi desenvolvida uma metanálise dos resultados clínicos de forma a se obter uma única estimativa de eficácia.

Considerou-se ainda que, entre os pacientes livres de progressão, um percentual descontinuará o tratamento com gefitinibe ou com protocolos de quimioterapia. As taxas de descontinuação foram estimadas a partir da duração mediana dos tratamentos nos estudos clínicos. Foram consideradas taxas equivalentes de progressão e mortalidade para pacientes com ou sem tratamento ativo, por não estarem disponíveis dados que permitissem a estimativa das taxas segmentadas.

O tempo de sobrevida dos pacientes foi ajustado por utilities para cálculo dos anos de vida ajustados para qualidade. Em virtude da ausência de dados brasileiros para tais estimativas de qualidade de vida, foram utilizados dados internacionais como referência.

Pacientes em sobrevida livre de progressão recebiam tratamento com gefitinibe ou protocolos de quimioterapia. As doses utilizadas dos medicamentos foram obtidas também a partir de estudos clínicos. Para os protocolos de quimioterapia, foi considerado um custo de infusão associado a cada aplicação dos medicamentos, de acordo com dados obtidos de uma clínica privada na cidade do Rio de Janeiro.

Foram incluídos custos associados aos eventos adversos observados em pacientes tratados com gefitinibe ou protocolos de quimioterapia. As incidências esperadas dos eventos foram obtidas de estudos clínicos e seus custos unitários ponderados pela incidência estimada de cada evento para os protocolos de tratamento. Os custos de eventos adversos foram considerados somente para o primeiro ciclo de tratamento de primeira linha e seu padrão de tratamento foi obtido a partir da opinião de especialistas.

Após a progressão à primeira linha, considerou-se que os pacientes seriam elegíveis a uma segunda linha de tratamento. Os protocolos utilizados para tratamento após progressão foram estimados a partir de uma base de dados de auditoria que acompanha pacientes da saúde suplementar (Evidências, 2010).

Considerou-se ainda que pacientes livres de progressão e em tratamento após progressão realizariam exames de monitoramento a cada ciclo, por meio de realização de exames laboratoriais e de imagem.

O custo unitário de gefitinibe e das quimioterapias foi obtido a partir da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED, 2011). Foram utilizados os preços de fábrica com ICMS de 18% para a obtenção dos resultados no caso base, em função da Resolução nº 3/09 da CMED, que proíbe a cobrança de Preço Máximo ao Consumidor para medicamentos de uso restrito a hospitais e clínicas.

Os custos unitários dos materiais, procedimentos e diárias de hospitalização foram obtidos de revista especializada (Revista Simpro, 2011), da Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2010) e do Boletim Proahsa nº 57 (USP, 2010), respectivamente.

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo.

A robustez dos resultados encontrados foi avaliada por meio de análise de sensibilidade probabilística. Esta análise considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de utility e taxas de eventos adversos foram atribuídas distribuições de probabilidade Beta, e para os parâmetros de custos e hazard ratios da comparação de gefitinibe *versus* quimioterapias foram atribuídas distribuições de probabilidade Gama. A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 10.000 iterações.

Resultados

Dados de eficácia

Três estudos foram encontrados avaliando a eficácia do uso de gefitinibe no tratamento de pacientes com CPNPC estágio IIIB/IV, ou com recorrência após tratamento inicial sem possibilidade de cirurgia ou radioterapia curativas, com mutação sensível do EGFR, virgens de tratamento quimioterápico e com índice de desempenho ECOG 0 ou 1. Os resultados de tais estudos estão resumidos na Tabela 1.

A metanálise realizada a partir dos estudos clínicos encontrados assumiu equivalência entre os protocolos de quimioterapia, considerados como braço comum entre os estudos comparando gefitinibe a cisplatina/docetaxel (Mitsudomi *et al.*, 2010) e carboplatina/paclitaxel (Maemondo *et al.*, 2010; Mok *et al.*, 2009), com base no estudo de Schiller *et al.*, 2002. Nesta metanálise foi incluído um estudo adicional, cujos resultados foram apresentados somente em congresso científico (Lee *et al.*, 2009).

Como resultado da metanálise foi encontrado um hazard ratio para sobrevida livre de progressão de 0,43 (IC 95% 0,32 a 0,58) na comparação de gefitinibe a protocolos de quimioterapia, demonstrando uma redução média de 57% na taxa de progressão a favor de gefitinibe, estatisticamente significativa. Em termos de sobrevida global, foi encontrada uma tendência favorável ao gefitinibe, porém não estatisticamente significativa, com um hazard ratio de 0,82 (IC 95% 0,63 a 1,08).

O estudo Mok *et al.*, 2009 foi utilizado como referência para ajuste das curvas de sobrevida dos pacientes tratados com protocolos de quimioterapia. Aplicando os hazard ratios para riscos de progressão e morte calculados na metanálise, associados ao uso de gefitinibe, foram projetadas as curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão de pacientes tratados com gefitinibe. Os parâmetros utilizados para projeção das curvas Weibull no caso base da análise estão apresentados na Tabela 2.

As curvas de sobrevida projetadas para os grupos tratados com gefitinibe e protocolos de quimioterapia estão apresentadas na Figura 2.

Tabela 1: Estudos clínicos randomizados avaliando o gefitinibe em primeira linha de tratamento em pacientes com CPNPC avançado com mutação do EGFR

Estudo/Amostra	Intervenções	SLP	SG	Observações
Maemondo <i>et al.</i> , 2010 n=228	Gefitinibe x Carboplatina+Paclitaxel	HR=0,30; IC 95% 0,22 a 0,41	Mediana 30,5 meses vs 23,6 meses (p=0,31) – desfecho imaturo	Crossover Gefitinibe> Quimioterapia em 67,5% e Quimioterapia> Gefitinibe em 94,6%
Mitsudomi <i>et al.</i> , 2010 n=172	Gefitinibe x Cisplatina+Docetaxel	HR=0,489; IC 95% 0,336 a 0,710	HR=1,638 IC 95% 0,75 a 3,58 – desfecho imaturo	Crossover Gefitinibe> Quimioterapia em 19,7% e Quimioterapia> Gefitinibe em 59,3%
Mok <i>et al.</i> , 2009 n=261 (21% dos pacientes da amostra original apresentavam mutação EGFR)	Gefitinibe x Carboplatina+Paclitaxel	HR=0,48; IC 95% 0,36 a 0,64	HR=0,78 IC 95% 0,5 a 1,2 – desfecho imaturo	Crossover Gefitinibe> Quimioterapia em 38,9% e Quimioterapia> inibidor de tirosina quinase do EGFR em 39,5%

Tabela 2: Parâmetros para projeção das curvas de sobrevida

Curva	Parâmetros	Gefitinibe	Quimioterapias
Sobrevida livre de progressão	Lambda	0,0000182	0,0000423
	Gama	1,8481686	1,8481686
Sobrevida global	Lambda	0,0000051	0,0000062
	Gama	1,8041102	1,8041102

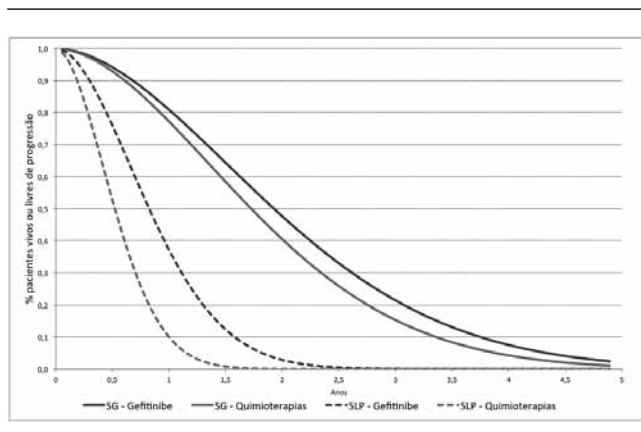


Figura 2: Curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão.

As estimativas de taxas de descontinuação dos tratamentos foram baseadas no estudo Mok *et al.*, 2009, por ser o estudo com a maior amostra de pacientes com mutação do EGFR e por ter o hazard ratio para SLP mais próximo ao obtido na metanálise desenvolvida. A duração mediana do tratamento com gefitinibe foi de 5,6 meses e de 4,1 meses com quimioterapias e as taxas de descontinuação por ciclo de 21 dias foram calculadas como 8,30% e 11,16% respectivamente para gefitinibe e quimioterapias.

Dados de utilities

Os dados de utilities foram obtidos a partir do relatório publicado pelo Evidence Review Group do National Institute for Health and Clinical Excellence (Brown *et al.*, 2010) e estão apresentados na Tabela 3, com pequeno ganho observado para pacientes tratados com medicamento oral *versus* venoso e a maior diferença associada à permanência no estado de sobrevida livre de progressão.

Tabela 3: Dados de utilities

Estado de saúde	Valor utility
Sobrevida livre de progressão – Tratamento oral	0,6393
Sobrevida livre de progressão – Tratamento intravenoso	0,6107
Progressão	0,4734
Morte	0,0000

Uso de recursos e custos

As doses dos medicamentos consideradas no caso base do modelo foram:

- Gefitinibe: gefitinibe 250 mg 1 vez ao dia em tratamento contínuo.
- Cisplatina associada ao docetaxel (ciclos de 21 dias): cisplatina 75 mg/m² (dia 1) + docetaxel 75 mg/m² (dia 1).
- Cisplatina associada à vinorelbina (ciclos de 28 dias): cisplatina 100 mg/m² (dia 1) + vinorelbina 25 mg/m² (dias 1 / 8 / 15).
- Cisplatina associada à gencitabina (ciclos de 28 dias): cisplatina 100 mg/m² (dia 1) + gencitabina 1.000 mg/m² (dias 1 / 8 / 15)
- Carboplatina associada ao paclitaxel (ciclos de 21 dias): carboplatina 650 mg (dia 1) + paclitaxel 175 mg/m² (dia 1)

Para cálculo das doses médias utilizadas por aplicação de cada medicamento foi considerada a superfície corporal média de 1,7 m². Como os protocolos de cisplatina associada à vinorelbina e cisplatina associada à gencitabina são administrados em ciclos de 28 dias, foi necessário realizar uma conversão das quantidades de doses para ciclos de 21 dias para adequar-se aos ciclos de Markov.

Os custos unitários dos medicamentos estão apresentados na Tabela 4 e os custos por ciclo de 21 dias para cada um dos protocolos de tratamento estão detalhados na Tabela 5.

Tabela 4: Custos de medicamentos

Medicamento	Nome comercial	mg/frasco ou comprimido	Unidades	Preço de Fábrica ICMS 18%
Gefitinibe	Iressa®	250 mg	30 comprimidos	R\$3.198,97
Cisplatina	Fauldcispla®	50 mg	1 frasco	R\$234,29
Docetaxel	Taxotere®	20 mg	1 frasco	R\$885,60
Carboplatina	Paraplatin®	150 mg	1 frasco	R\$541,86
Paclitaxel	Taxol®	300 mg	1 frasco	R\$5.683,15
Vinorelbina	Navelbine®	50 mg	1 frasco	R\$740,79
Gencitabina	Gemzar®	1.000 mg	1 frasco	R\$708,46

Tabela 5: Custos por protocolo em ciclos de 21 dias para tratamento de primeira linha

Protocolo	Custo por ciclo QT	Custo por ciclo Pré-QT	Custo por ciclo Infusão	Custo por ciclo Total
Gefitinibe	R\$2.239,28	R\$0,00	R\$0,00	R\$2.239,28
Cis/Doc	R\$6.243,14	R\$165,73	R\$171,26	R\$6.580,13
Cis/Vin	R\$2.128,30	R\$248,60	R\$399,04	R\$2.775,94
Cis/Gen	R\$3.443,48	R\$248,60	R\$399,04	R\$4.091,11
Carbo/Pacl	R\$9.627,49	R\$82,87	R\$171,26	R\$9.881,62

* QT = quimioterapia; Pré-QT = pré-quimioterapia; Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

O custo por infusão associado aos protocolos de quimioterapia foi de R\$171,26. O follow-up dos pacientes foi feito com a realização de exames laboratoriais (hemograma, creatinina, ureia, bilirrubina, TGO e TGP) e de imagem (tomografia computadorizada de tórax), correspondendo a um custo por ciclo de R\$448,72.

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% receberiam pemetrexede e 31% receberiam docetaxel (Evidências, 2010).

Os protocolos de tratamento considerados para pacientes em progressão foram:

- Docetaxel: 75 mg/m² a cada 21 dias.
- Pemetrexede: 500 mg/m² a cada 21 dias.

Os custos por ciclo de 21 dias associados ao manejo dos pacientes em progressão estão detalhados na Tabela 6. Foram incluídos os custos de quimioterapia e de medicações para pré-quimioterapia. O custo associado ao melhor cuidado de suporte foi obtido de estudo nacional (Fernandes *et al.*, 2008).

Tabela 6: Custos por protocolo em ciclos de 21 dias para tratamento de segunda linha

Protocolo	QT	Pré QT	Infusão	Custo total por ciclo
Docetaxel	R\$5.645,70	R\$778,15	R\$171,26	R\$6.595,11
Pemetrexede	R\$9.495,28	R\$26,34	R\$171,26	R\$9.692,88
Melhor cuidado de suporte	R\$1.034,31			R\$1.034,31

Eventos adversos

Os eventos adversos incluídos na análise estão descritos na Tabela 7, com as respectivas taxas esperadas para cada protocolo de tratamento obtidas do estudo de Mok *et al.* (2009) para gefitinibe e do estudo de Schiller *et al.* (2002) para os protocolos de quimioterapia. Os custos por evento adverso

considerados na análise estão também detalhados na Tabela 7, obtidos a partir da opinião de especialistas.

Custo-efetividade

Os resultados absolutos de custos e desfechos dos protocolos de tratamento comparados estão apresentados na Tabela 8.

Os resultados incrementais, considerando a comparação do gefitinibe com os demais protocolos de quimioterapia, estão descritos na Tabela 9.

Pode-se observar que o custo total de tratamento com gefitinibe é inferior ao custo de tratamento com os protocolos de quimioterapia com cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel, com um benefício superior em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e sobrevida ajustada para qualidade. Nesta análise, o tratamento com gefitinibe, foi, portanto, dominante em relação ao tratamento com os três protocolos de quimioterapia descritos.

Em relação ao protocolo de tratamento com cisplatina/vinorelbina, o uso de gefitinibe teve benefício superior em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e sobrevida ajustada para qualidade e teve também custo superior. Considerando-se um limite de custo-efetividade incremental de aproximadamente uma vez o PIB per capita no Brasil (R\$19.016 por ano de vida salvo) (IBGE, 2010), o uso de gefitinibe seria custo-efetivo quando comparado ao protocolo com cisplatina associada a vinorelbina, para o tratamento de pacientes com CPNPC e mutação do EGFR, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde Brasileiro.

Análise de sensibilidade probabilística

Na comparação de gefitinibe com cisplatina associada ao docetaxel e com carboplatina associada ao paclitaxel, 72% e 87% dos resultados permaneceram no quadrante IV, respectivamente, representando resultados com maior efetividade de gefitinibe e menor custo. Nestes cenários pode-se dizer que gefitinibe foi dominante na comparação com cisplatina associada ao docetaxel e na comparação com carboplatina associada ao paclitaxel.

Tabela 7: Taxas de eventos adversos incluídos na análise

Evento adverso	Gefitinibe	Cis/Doc	Cis/Vin	Cis/Gen	Carbo/Pacl	Custo por evento
Anemia	2,2%	15,0%	24,0%	28,0%	10,0%	R\$4.112,67
Anorexia	1,5%	0,0%	4,8%	0,0%	0,0%	R\$56,62
Diarreia	3,8%	10,0%	2,8%	3,0%	2,0%	R\$295,90
Dor	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	R\$89,22
Infecção	0,0%	9,0%	7,8%	7,0%	6,0%	R\$2.874,03
Náusea	0,0%	24,0%	16,4%	37,0%	9,0%	R\$2.358,70
Neutropenia febril	0,0%	11,0%	0,0%	4,0%	4,0%	R\$4.564,63
Rash	3,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	R\$284,71
Trombocitopenia	0,0%	0,0%	3,8%	0,0%	0,0%	R\$130,98
Vômito	0,0%	21,0%	16,2%	35,0%	8,0%	R\$604,76

* Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

Tabela 8: Resultados absolutos de custos e desfechos no horizonte de tempo de cinco anos

Desfechos absolutos	Gefitinibe	Cis/Doc	Cis/Vin	Cis/Gen	Carbo/Pacl
Custos					
Medicamentos	R\$25.821	R\$29.973	R\$12.645	R\$18.635	R\$45.011
Eventos adversos	R\$111	R\$2.100	R\$1.719	R\$1.719	R\$1.719
Progressão	R\$102.042	R\$112.407	R\$112.407	R\$112.407	R\$112.407
Monitoramento	R\$12.850	R\$10.611	R\$10.611	R\$10.611	R\$10.611
Custo Total	R\$140.824	R\$155.091	R\$137.382	R\$143.373	R\$169.749
Desfechos					
Anos de vida livres de progressão	0,922	0,595	0,595	0,595	0,595
Anos de vida	2,105	1,898	1,898	1,898	1,898
QALYs	1,149	0,980	0,980	0,980	0,980

* QALY = ano de vida ajustado para qualidade; Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

Tabela 9: Resultados incrementais de custos e desfechos no período de tempo de cinco anos

Desfechos incrementais	Gefitinibe vs. Cis/Doc	Gefitinibe vs. Cis/Vin	Gefitinibe vs. Cis/Gen	Gefitinibe vs. Carbo/Pacl
Custos	-R\$14.267	R\$3.442	-R\$2.549	-R\$28.925
Anos de vida livres de progressão	0,327	0,327	0,327	0,327
RCEI (Custo por ano de vida livre de progressão salvo)	Dominante	R\$10.525	Dominante	Dominante
Anos de vida	0,207	0,207	0,207	0,207
RCEI (Custo por ano de vida salvo)	Dominante	R\$16.643	Dominante	Dominante
QALYs	0,169	0,169	0,169	0,169
RCEI (Custo por QALY salvo)	Dominante	R\$20.348	Dominante	Dominante

* QALY = ano de vida ajustado para qualidade; Cis/Doc = cisplatina + docetaxel; Cis/Vin = cisplatina + vinorelbina; Cis/Gen = cisplatina + gencitabina; Carbo/Pacl = carboplatina + paclitaxel.

Na comparação de gefitinibe com cisplatina associada à vinorelbina, 62% dos resultados permaneceram no quadrante I, representando resultados com maior efetividade de gefitinibe e maior custo. Considerando-se um limite de disposição para pagar de R\$57.000 por ano de vida salvo, equivalente a três vezes o PIB per capita de 2010 (IBGE, 2010), gefitinibe seria considerado custo-efetivo em 75% dos cenários, quando comparado a cisplatina associada à vinorelbina, sob a perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde.

Finalmente, na comparação de gefitinibe com cisplatina associada à gencitabina, 44% dos resultados permaneceram no quadrante I e 49% no quadrante IV. O gefitinibe seria considerado custo-efetivo em 88% dos cenários, quando comparado à cisplatina associada à gencitabina.

Discussão

O objetivo deste trabalho foi realizar uma avaliação econômica analisando as estratégias medicamentosas para o tratamento do CPNPC avançado com mutação do EGFR em primeira linha, no cenário do Sistema Suplementar de Saúde, avaliando se o custo adicional proporcionado pelo uso do gefitinibe em comparação aos protocolos de quimioterapia é justificado pelo ganho clínico esperado, em termos de sobrevida livre de progressão, sobrevida global e qualidade de vida.

Os resultados de eficácia foram levantados dos ensaios clínicos randomizados e de uma metanálise sobre o tratamento medicamentoso do câncer de pulmão não pequenas células com mutação do EGFR em primeira linha com gefitinibe e protocolos de quimioterapia, com o objetivo de determinar o quanto os diferentes tratamentos impactam na progressão da doença e mortalidade.

A evidência científica atualmente disponível mostra, consistentemente, que, em pacientes portadores de CPNPC avançado e com mutação de EGFR o emprego de monoterapia com gefitinibe como primeira linha de tratamento se associa a prolongamento da sobrevida livre de progressão em comparação ao tratamento padrão com quimioterapia. Este benefício se mostrou independente do tipo de mutação encontrada (exon 19 ou L858R) ou de outras características clínicas.

Com relação à sobrevida global, nenhum estudo encontrou diferenças estatisticamente significativas entre gefitinibe e quimioterapia. Entretanto, dois fatores principais podem ter contribuído para esta observação: o primeiro se relaciona à imaturidade das publicações para avaliação deste desfecho (por exemplo, nos estudos de Mitsudomi *et al.*, 2010 e de Mok *et al.*, 2009, a proporção de eventos de mortalidade computados até o momento da publicação foi de apenas 15,7% e 37%, respectivamente); o segundo fator é a possível influência do uso de terapias subsequentes sobre a sobrevida dos pacientes (Tabela 1).

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com gefitinibe tem maior benefício comparado aos protocolos de quimioterapia, sendo ainda cost-saving na comparação com cisplatina associada ao docetaxel, cisplatina associada à gencitabina e carboplatina associada ao paclitaxel.

Uma análise de sensibilidade probabilística também foi desenvolvida para avaliar o impacto da incerteza dos parâmetros sobre o resultado encontrado e demonstrou que os resultados permanecem estáveis a favor de gefitinibe, que se mostrou custo-efetivo em pelo menos 75% dos resultados em todos os cenários analisados.

Conclusão

O gefitinibe mostrou-se dominante quando comparado à cisplatina/docetaxel, cisplatina/gencitabina e carboplatina/paclitaxel. O custo por ano de vida salvo da comparação de gefitinibe com cisplatina/vinorelbina foi de R\$16.643, sendo custo-efetivo se considerado o limite de uma vez o PIB per capita no Brasil.

Referências bibliográficas

- Altekruse SF, Kosary CL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Ruhl J, Howlander N, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Cronin K, Chen HS, Feuer EJ, Stinchcomb DG, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2007, National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/csr/1975_2007/>, based on November 2009 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2010. [database on the Internet].
- Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S, Pao W, Aliff T, Brahmer J, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27(36):6251-66.
- Brown T, Boland A, Bagust A, Oyee J, Hockenhull J, Dundar Y, et al. Gefitinib for the first-line treatment of locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Health Technol Assess*. 2010; 14(Suppl. 2):71-79.
- CBHPM – Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos 2010. Disponível em: <www.amb.org.br/teste/cbhp/cbhp_m_5a_ed.pdf>. Acesso em: ??
- CMED – Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Lista de Preços de Medicamentos (Preço Fábrica e Preço Máximo ao Consumidor) – Versão 20/06/2011. Disponível em: <www.anvisa.gov.br>. Acesso em: 21 Jun. 2011.
- Ciardiello F, Tortora G. EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 2008 Mar 13; 358(11):1160-74.
- D'Addario G, Felip E. Non-small-cell lung cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2009 May; 20 Suppl 4:68-70.
- Dahabreh IJ, Linardou H, Kosmidis P, Bafaloukos D, Murray S. EGFR gene copy number as a predictive biomarker for patients receiving tyrosine kinase inhibitor treatment: A systematic review and meta-analysis in non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2010 Sep 8. [IMCOMPLETO?]
- Delbaldo C, Michiels S, Syz N, Soria JC, Le Chevalier T, Pignon JP. 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. *JAMA*. 2004 Jul 28; 292(4):470-84.
- Ettinger DS, Akerley W, Bepler G, Blum MG, Chang A, Cheney RT, et al. Non-small cell lung cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Jul; 8(7):740-801.
- Evidências – Base de dados de pacientes oncológicos 2010 [data on file].
- Fernandes RA et al. Palliative care for cancer patients in Brazil. *ISPOR* 2008.
- IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Contas Nacionais Trimestrais – Indicadores de Volume. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/home/presidencia/noticias/noticia_visualiza.php?id_noticia=1830&id_pagina=1>. Acesso em: ??

- Inca – Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Nacional do Câncer; 2009. 98p.
- Lee JS, et al. 13th World Conference on Lung Cancer 2009. Abstract PRS4.
- Lima JP, dos Santos LV, Sasse EC, Sasse AD. Optimal duration of first-line chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: A systematic review with meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2009 Mar; 45(4):601-7.
- Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med*. 2010 Jun 24; 362(25):2380-8.
- Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y, Negoro S, Okamoto I, Tsurutani J, et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): An open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Feb; 11(2):121-8.
- Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009 Sep 3; 361(10):947-57.
- 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. *J Clin Oncol*. 2008 Oct 1; 26(28):4617-25.
- Revista Simpro. Versão março/2011.
- Schiller JH, Harrington D, Belani CP, Langer C, Sandler A, Krook J, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2002 Jan 10; 346(2):92-8.
- Sequist LV, Bell DW, Lynch TJ, Haber DA. Molecular predictors of response to epidermal growth factor receptor antagonists in non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2007 Feb 10; 25(5):587-95.
- Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10; 27(20):3277-83.