

Ministério da Saúde



COORDENAÇÃO DE ENSINO Residência Multiprofissional em Oncologia

ISANDRA OLIVEIRA MEIRELLES

**Custo-Efetividade de Pazopanibe e Sunitinibe para Tratamento de
Câncer Renal Metastático na Perspectiva do Sistema Único de Saúde**

**Rio de Janeiro
2018**

ISANDRA OLIVEIRA MEIRELLES

Custo-Efetividade de Pazopanibe e Sunitinibe para Tratamento de Câncer Renal Metastático na Perspectiva do Sistema Único de Saúde

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado no
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão do curso de
Residência Multiprofissional em Oncologia

Orientador: Rodrigo Saar da Costa
Coorientadora: Dulce Helena Nunes Couto

Rio de Janeiro
2018

Título:

Custo-Efetividade de Pazopanibe e Sunitinibe para Tratamento de Câncer Renal Metastático na Perspectiva do Sistema Único de Saúde

Cost-Effectiveness of Pazopanib and Sunitinib for Treatment of Metastatic Renal Cancer in the Perspective of the Sistema Único de Saúde

Título resumido:

Custo-Efetividade de Pazopanibe e Sunitinibe para Tratamento de Câncer Renal Metastático na Perspectiva do SUS

Cost-Effectiveness of Pazopanib and Sunitinib for Treatment of Metastatic Renal Cancer in the Perspective of the SUS

Declaração de Conflito de Interesse: Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO

Objetivo: O câncer renal (CR) é a 13ª neoplasia mais frequente no mundo. No período de 2010 a 2014, representou 1,43% das mortes por câncer no Brasil. A terapia de escolha para tratamento de CR metastático são os inibidores de tirosina quinase (ITK), sunitinibe e pazopanibe. Os medicamentos não estão incorporados no Sistema Único de Saúde (SUS). Encontram-se em avaliação pela Comissão Nacional de Avaliação de Incorporação de Tecnologias em Saúde para o SUS (CONITEC), porém, ainda não foi divulgado o relatório de recomendação. Este artigo avalia o custo-efetividade entre pazopanibe e sunitinibe no tratamento de pacientes com CR metastático. **Métodos:** Foi realizada uma análise de custo-efetividade sob a perspectiva de um hospital federal do SUS. Em um 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. **Resultados:** 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. Foi observada diferença estatisticamente significativa para o desfecho de segurança, no qual o pazopanibe obteve melhor resultado. **Conclusão:** A robustez do modelo foi testada por análise de sensibilidade determinística que demonstrou a economia de recursos promovida pelo pazopanibe. O pazopanibe, neste contexto, é a tecnologia dominante quando os custos de tratamento são associados aos de manejo de eventos adversos.

Palavras-chave: Avaliação de custo-efetividade; neoplasias renais; proteínas tirosina quinases.

ABSTRACT

Objective: Renal cell carcinoma (RCC) is the 13th most frequent neoplasm in the world. From 2010 to 2014, it represented 1.43% of cancer deaths in Brazil. The first choice therapy for treatment of metastatic RCC are the tyrosine kinase inhibitors (TKI), sunitinib and pazopanib. The drugs are not incorporated into the Unified Health System (SUS). They are being evaluated by the National Commission for the Evaluation of Health Technologies Incorporation for SUS (CONITEC), but the recommendation report has not been released yet. This article assesses the cost-effectiveness between pazopanib and sunitinib in the treatment of patients with metastatic RCC. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was performed from the perspective of a SUS hospital. In a decision tree model, the effectiveness and safety outcomes of TKI were applied. **Results:** The cost of 10 months of treatment, encompassing the value of ITK, procedures and management of adverse events, was R\$ 98 677.19 for pazopanib and R\$ 155 227.11 for sunitinib. The drugs showed statistically equivalent efficacy. A statistically significant difference was observed for the safety outcome, in which pazopanib obtained better result. **Conclusion:** The robustness of the model was tested by a deterministic sensitivity analysis that demonstrated the resource saving promoted by pazopanib. Pazopanib, in this context, is the dominant technology when treatment costs are associated with costs for management of adverse events.

Keywords: Cost-Effectiveness Analysis; renal cancer; tyrosine kinase proteins.

INTRODUÇÃO

Com base nas estimativas mundiais realizadas pelo projeto Globocan, em 2012, o câncer renal (CR) é a 13º neoplasia mais incidente e a 16ª causa de morte por câncer no mundo. Atualmente no Brasil, poucas informações epidemiológicas se encontram disponíveis sobre o CR. Segundo estimativas do INCA, no período de 2010 a 2014, este representou 1,43% das mortes por câncer no país (INCA, 2016). Porém, é o mais letal entre os cânceres urológicos (BARBOSA, 2010).

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% tem recidiva após terem tratado um tumor localizado. A sobrevida global (SG) em 5 anos é de apenas 12% (FERLAY, 2012).

O avanço no conhecimento de que os receptores de tirosina quinase (TK) desempenham um papel importante na patogênese do CR, 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) (CAIRNS, 2011).

Esses receptores desempenham um papel importante na patogênese do CR 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, conseqüentemente, angiogênese, crescimento do tumor e metástase (GRAVES, 2013).

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 CR metastático, em pacientes que atendam aos critérios para classificação de risco favorável ou intermediário, segundo o escore do *Memorial Sloan Kettering Cancer Centre* (MSKCC), frequentemente utilizado nos estudos para a comparação dos braços de tratamento em pacientes com doença localmente avançada e metastática (ESCUDIER, 2016).

Um estudo clínico pivotal de fase III, publicado por Motzer e colaboradores (2013) demonstrou que os dois medicamentos apresentam eficácia semelhante, com 42% de chance de não progressão de doença em 10 meses para o sunitinibe, e 40% para o pazopanibe. Porém, trazem

preocupação em relação ao perfil de toxicidade. Neste aspecto, o pazopanibe apresentou eventos adversos menos graves. A partir dos 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.

Na portaria 1.140/2014 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 (BRASIL, 2014).

Somado a isso, o sunitinibe e o pazopanibe são medicamentos de alto custo e não estão incorporados ao Sistema Único de Saúde (SUS). Encontram-se em avaliação pela Comissão Nacional de Avaliação de Incorporação de Tecnologias em Saúde para o SUS (CONITEC), porém ainda não foi divulgado relatório de recomendação sobre eles (BRASIL, 2014).

Ainda não foram encontrados estudos de custo-efetividade com dados de mundo real no contexto brasileiro. Os custos associados à incorporação destes medicamentos à prática clínica diária têm alto impacto no orçamento dos sistemas de saúde, principalmente no âmbito público, podendo levar a uma maior restrição de acesso. Por isso, este trabalho tem como objetivo realizar uma análise de custo-efetividade no tratamento com pazopanibe e sunitinibe em pacientes diagnosticados com CR metastático no Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA).

MÉTODOS

Trata-se de uma análise de custo-efetividade, de caráter retrospectivo, realizado em um hospital federal do Sistema Único de Saúde (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 utilizaram um dos medicamentos para indicação que não fosse CR 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 (Sternberg, *et al*, 2010). O esquema de tratamento utilizado para o pazopanibe foi de 800 mg por dia durante 30 dias sem intervalo (Novartis, 2017). Já para o

sunitinibe, o esquema predominante foi de 50 mg por dia durante 28 dias com intervalo de 2 semanas (Pfizer, 2015).

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 (Motzer, *et al*, 2013). Não foi necessário usar taxa de desconto em virtude 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 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). Onde: $E = (1 - P)$ (Motzer, *et al*, 2013; Maclean, *et al*, 2016).

Os eventos adversos foram graduados de acordo com o manual *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) versão 4.03 (2010). 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 medicamentos 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) na competência de 2017. O preço dos medicamentos foi consultado na base de dados de compras oficial do Ministério da Saúde considerando os preços de aquisição das licitações ocorridas no ano de 2017.

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, nesse estudo foi convencionado como ciclo de tratamento, um período de 30 dias para ambos os grupos.

A partir da 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 tanto nos custos.

Foi realizada análise de sensibilidade univariada de forma determinística, a partir da variação dos custos dos medicamentos e do grau de incertezas da gravidade dos desfechos (Secoli et al., 2010). Foram propostos 2 cenários que tinham como objetivo avaliar variações dos custos dos medicamentos e/ou agravamento dos desfechos primários avaliados. Não foi aplicado a simulação de Monte Carlo e Tornado para este modelo.

As características dos pacientes foram avaliadas e comparadas, usando o programa estatístico SPSS 20.0, aplicando o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis contínuas e o teste *Chi-Quadrado* para as variáveis categóricas. SG 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 determinação de SG, foi verificado o tempo entre o diagnóstico e a morte por qualquer causa. E para SLP, o tempo decorrido entre o início do tratamento e a progressão objetiva do tumor refletida por crescimento tumoral, metastástase ou aumento de lesões metastáticas que estejam confirmados por exames de imagem ou morte (Machado, et al, 2010).

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

O *software* utilizado para construção do modelo foi Microsoft Excel® 2010. A unidade monetária foi o real (R\$). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) sob o CAAE 64688317.4.0000.5274.

RESULTADOS

Dos 112 pacientes que tinham registro de retirada na farmácia ambulatorial de pazopanibe ou sunitinibe 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 comparação entre os grupos de tratamento para CR metastático. Em ambos os grupos mais de 80% dos pacientes realizou nefrectomia antes do início do tratamento (Tabela 1). Os sítios metastáticos mais prevalentes foram pulmão, ossos e fígado.

| Tabela 1- Características clínicodemográficas dos pacientes | | |
|--|-------------------|-------------------|
| | 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 | 3,3 |
| 2 | 17,6 | 24,6 |
| 3 | 29,5 | 23 |
| 4 | 20,6 | 14,8 |
| Classificação de risco MSKCC (%) | | |
| Favorável | 58,8 | 57,4 |
| Intermediário | 35,3 | 32,8 |
| Desfavorável | 5,9 | 9,8 |
| No de sítios metastáticos (%) | | |
| ≤ 2 sítios | 73,5 | 85,3 |
| ≥ 3 sítios | 26,5 | 14,7 |
| Procedimentos cirúrgicos (%) | | |
| Nefrectomia | 85,3 | 80,3 |
| Metastasectomia | 0 | 9,8 |

NOTA: DP = Desvio padrão. Fonte: Elaboração própria.

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 (Coelho, *et al*, 2016); 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 utilizaram 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 não progressão de 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.

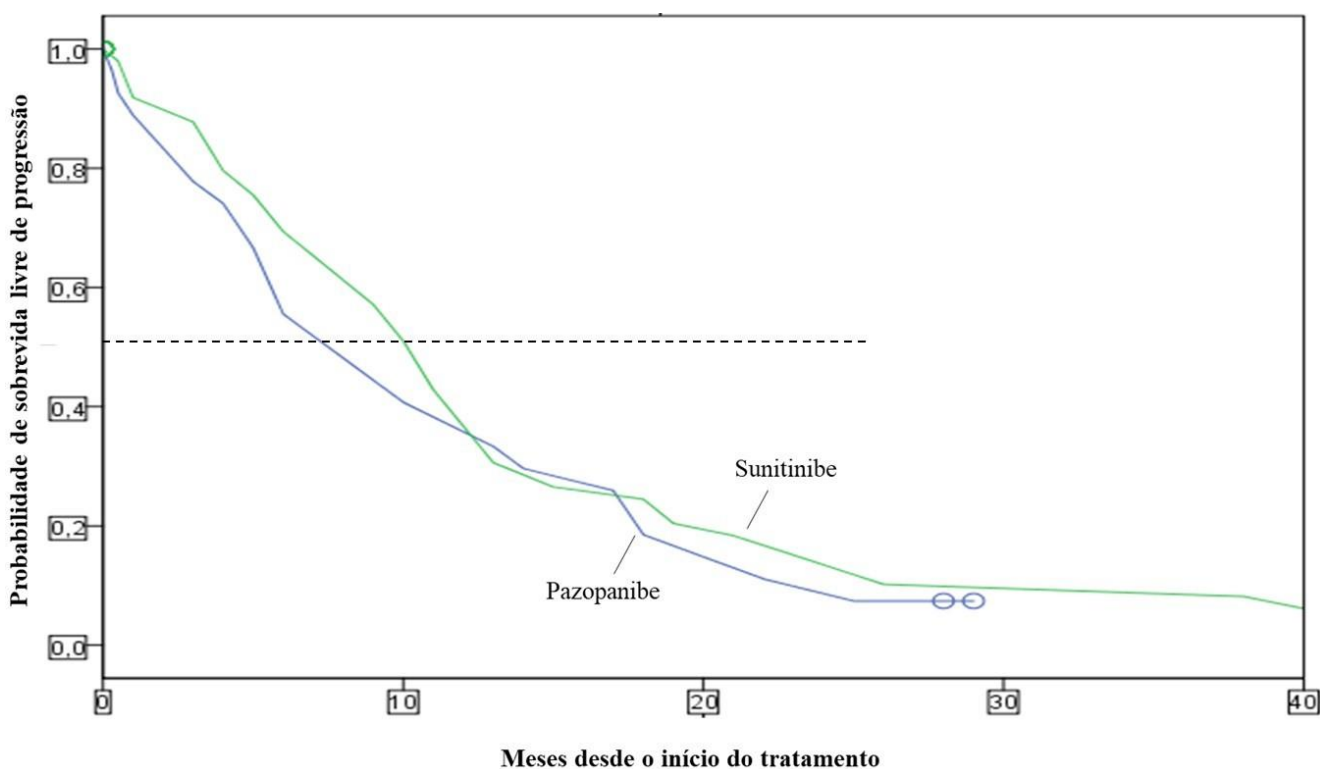


Figura 1 – Curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão de doença para o grupo tratado com pazopanibe versus sunitinibe

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 pazopanibe apresentou, em média, 7 eventos e os do sunitinibe, 13 eventos, durante o horizonte temporal avaliado. Apesar dessa diferença, a tolerância ao tratamento

foi semelhante nos dois grupos. Houve descontinuação do tratamento por toxicidade em 21% dos casos no braço do pazopanibe e 18% no braço do sunitinibe ($p = 0,86$) (Tabela 2).

No grupo do sunitinibe, na tentativa de diminuir a ocorrência de eventos adversos e prolongar o tempo de tratamento, 23% dos pacientes já iniciaram a terapia com esquemas terapêuticos modificados. Além disso, 29% precisaram ter dose reduzida e 20% suspenderam o tratamento temporariamente devido a eventos adversos. Enquanto no grupo do pazopanibe, 18% experimentaram redução de dose e 6%, suspensão temporária. Não foi verificada diferença estatisticamente significativa para esses desfechos ($p = 0,23$ e $p = 0,80$ respectivamente) (Tabela 2).

Tabela 2 - Segurança e efetividade comparativa entre pazopanibe e sunitinibe

| | Pazopanibe (n = 34) | Sunitinibe (n = 61) | p-valor |
|--|----------------------------|----------------------------|----------------|
| <i>Sobrevida livre de progressão (DP)</i> | 11 meses ($\pm 1,6$) | 14,3 meses ($\pm 1,9$) | 0,46 |
| <i>Sobrevida global (DP)</i> | 82 meses ($\pm 14,3$) | 83 meses (± 13) | 0,37 |
| <i>Efetividade</i> | 44% | 59% | 0,22 |
| <i>Descontinuação do tratamento por toxicidade</i> | 21% | 18% | 0,86 |
| <i>Redução de dose por evento adverso</i> | 18% | 29% | 0,23 |
| <i>Suspensão temporária do tratamento</i> | 6% | 20% | 0,8 |
| <i>Média de eventos adversos/pessoa</i> | 7 | 13 | 0,00 |

NOTA: DP = Desvio padrão. Fonte: Elaboração própria.

Os custos considerados para os cálculos de tratamento estão discriminados na tabela 3, em que foram considerados custos com exames e consultas somados aos custos dos respectivos medicamentos e manejo de eventos adversos por um período de tratamento de dez meses, e aplicado ao modelo de análise.

Na tabela 3 também estão discriminadas as frequências das categorias de EAs em cada grupo. Os eventos clínicos ocorreram em 42% dos pacientes que usaram pazopanibe e em 60% dos que usaram 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.

Tabela 3 - Parâmetros aplicados ao modelo da árvore de decisão

| | Pazopanibe (n= 34) | Sunitinibe (n= 61) |
|--|--------------------|--------------------|
| <i>Frequências de eventos adversos (EAs) por categorias**</i> | | |
| <i>Clínicos</i> | 42% | 60% |
| <i>Metabólicos</i> | 44% | 30% |
| <i>Hematológicos</i> | 14% | 10% |
| <i>Custos</i> | | |
| <i>Procedimentos*</i> | R\$ 1.299,34 | R\$ 1.119,18 |
| <i>Medicamento</i> | R\$ 54.600,00 | R\$ 147.192,00 |
| <i>EAs clínicos</i> | R\$ 90.405,45 | R\$ 30.721,03 |
| <i>EAs metabólicos</i> | R\$ 7.248,60 | R\$ 17.254,44 |
| <i>EAs hematológicos</i> | R\$ 4.638,63 | R\$ 7.317,07 |

NOTA: *Consultas, exames laboratoriais e de imagem conforme discriminado no apêndice A. **Listados no apêndice B. Fonte: Elaboração própria.

O custo total, abrangendo o tratamento e o manejo de eventos adversos, foi 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 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 R\$ 138.680,21. Considerando o fato de que ambas 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. (Tabela 4).

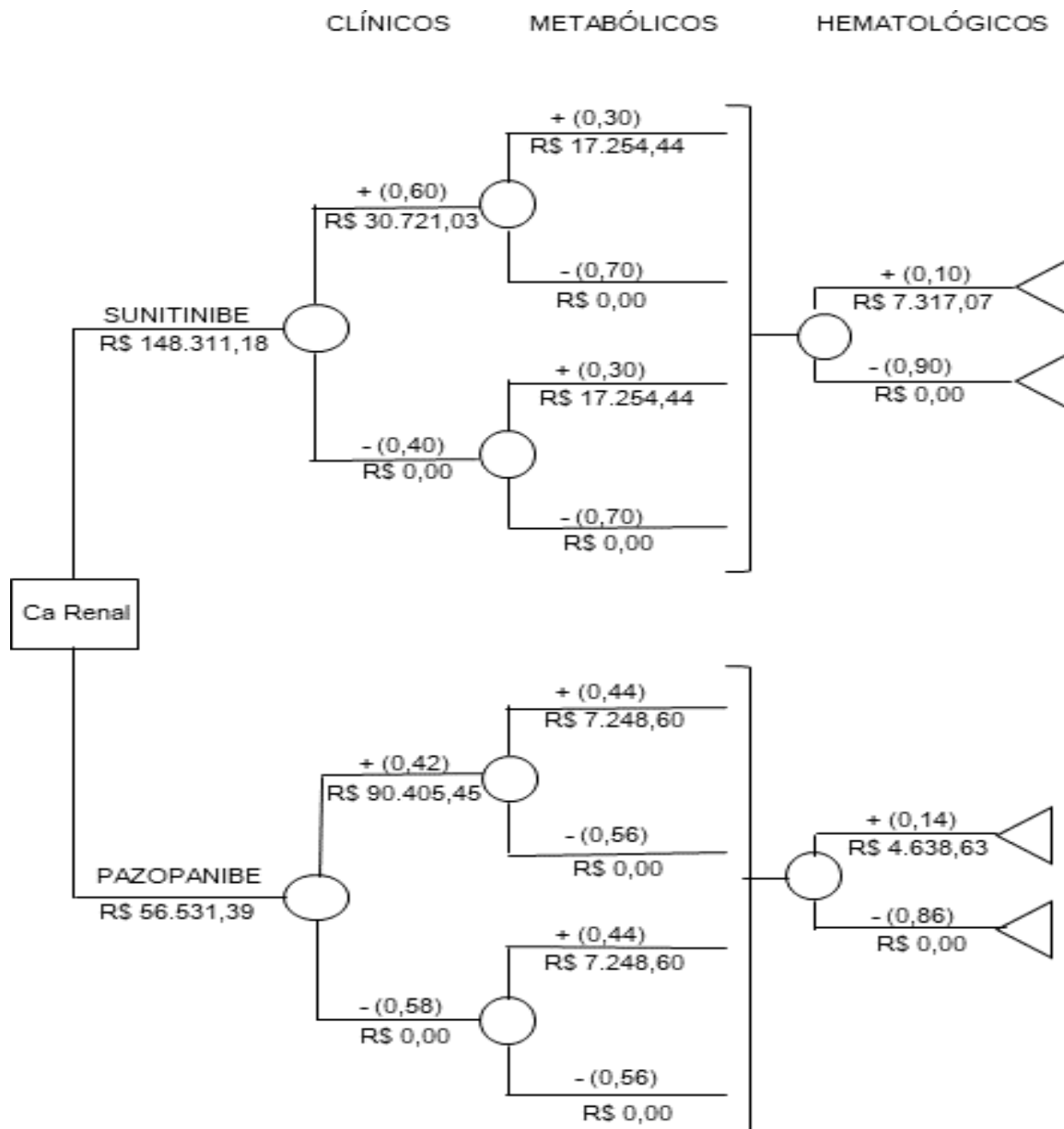


Figura 2 – Árvore de decisão. Os valores entre parênteses representam as probabilidades associadas ao evento ocorrer (+) ou não ocorrer (-). Estão dispostos os custos de tratamento com pazopanibe e sunitinibe, e os custos de manejo de cada categoria de eventos adversos logo abaixo dos braços das probabilidades positivas de ocorrência de evento adverso. Fonte: Elaboração própria.

Tabela 4 - Razão de custo-efetividade incremental entre pazopanibe e sunitinibe

| | PAZOPANIBE | SUNITINIBE | INCREMENTAL |
|--------------------------------|--------------|-------------|-------------|
| Custo (R\$) | 98.677,19 | 155.227,11 | 56.549,92 |
| Efetividade | 0,44 | 0,59 | 0,15 |
| Custo-efetividade (R\$) | 224.266,34 | 263.096,80 | 38.830,46 |
| PFLY [anos (meses)] | 0,91 (11,00) | 1,19 (14,3) | 0,28 (3,30) |
| RCEI (PFLY) (R\$) | - | - | 138.680,21 |

NOTA: PFLY = Progression Free Life Years; RCEI = Razão de Custo-Efetividade Incremental. Fonte: Elaboração própria.

Assumindo-se um limite de disposição a pagar de R\$ 91.221,00/PFLY, equivalente a três vezes o Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* no ano de 2016 no Brasil (IBGE, 2017), como recomenda a Organização Mundial da Saúde (OMS) aos países que não possuem 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 (OMS, 2012).

A análise de sensibilidade foi aplicada com o objetivo de propor cenários desfavoráveis à tecnologia dominante e testar a robustez do modelo. Foram aplicadas redução de custos do sunitinibe em 50% e simulação de ausência de evento adverso fatal no grupo do pazopanibe. No primeiro cenário, o sunitinibe passa a ser dominante em relação ao pazopanibe com uma RCEI de -R\$ 10.000,00. No cenário 2, o pazopanibe permaneceu dominante. (Tabela 5).

Tabela 5 - Análise de sensibilidade univariada do modelo

| | Cenário 1 | | Cenário 2 | |
|--------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| | SUNITINIBE | PAZOPANIBE | SUNITINIBE | PAZOPANIBE |
| Custo (R\$) | 100.177,30 | 98.677,19 | 155.227,11 | 66.285,09 |
| Custo incremental (R\$) | 1.500,11 | - | 88.942,02 | - |
| Efetividade | 0,59 | 0,44 | 0,59 | 0,44 |
| Efetividade incremental | 0,15 | - | 0,15 | - |
| Custo-efetividade (R\$) | 169.792,03 | 224.266,34 | 263.096,80 | 150.647,93 |
| RCEI (R\$) | DOMINANTE | - | - | DOMINANTE |

NOTA: Cenário 1: redução do preço do comprimido de sunitinibe em 50%; Cenário 2: não ocorrência do evento de perfuração gastrointestinal no grupo do pazopanibe. Fonte: Elaboração própria.

DISCUSSÃO

A construção do modelo de decisão levou em conta os desfechos de maior relevância para o tratamento de CR 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 tiveram benefício clínico acima do esperado em 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 de doença em 10 meses. Além disso, a segurança e a tolerância aos tratamentos com pazopanibe e sunitinibe foram similares aos resultados encontrados na literatura (Motzer, *et al*, 2013).

Em torno de 73,6% dos eventos adversos observados eram de grau 1-2 e foram tratados ambulatorialmente. A frequência de EAs de grau 1-2 no ensaio clínico de Motzer, *et al*, (2013) foi de 56,4%. Os EAs de graduação 1-2 são considerados leves e oferecem menor risco ao paciente, mas tiveram 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 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 relacionado a perda permanente de produtividade, isso poderia implicar em um aumento de custos para o grupo do sunitinibe relevante, 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 grupo de causa. Segundo as estimativas do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do Ministério da Saúde, em 2015, as doenças do aparelho circulatório representaram 27,6% das mortes no Brasil, enquanto as doenças do aparelho digestivo representaram, apenas, 5,08% das mortes por grupos de causa no país (SIM, 2017).

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 instituição, se o pazopanibe mantivesse o valor unitário atual, já que a efetividade dos dois medicamentos se mostrou 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 CR 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 interfeiron- α . Um estudo clínico de fase III publicado por Motzer e colaboradores (2007), demonstrou que a SLP foi de 11 meses para pacientes tratados com sunitinibe e de 5 meses no grupo tratado com interfeiron - α . 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 interfeiron – α varia entre 5 a 20%.

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, representaria um importante avanço no prognóstico do CR 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 desses 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, esses 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 a segurança, o pazopanibe obteve melhor resultado comparado ao sunitinibe. Portanto, o pazopanibe se mostrou não inferior ao sunitinibe em relação a sobrevida livre de progressão da doença, porém com melhor perfil de segurança. Considerando o tempo médio de dez meses de tratamento, o custo total de tratamento 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-se 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 parâmetros internacionais recomendados pela OMS, o

pazopanibe é a tecnologia dominante no tratamento ambulatorial de pacientes com câncer renal metastático.

REFERÊNCIAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 1440, de 16 de dezembro de 2014. Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Células Renais. **Diário Oficial [da República Federativa do Brasil]**, Brasília, DF, dezembro de 2014.

CAIRNS, P.; **Renal Cell Carcinoma**. *Cancer Biomark*. v.9. n. 1-6. p. 461-473. 2011.

COELHO, R.C.; *et al.* **Sunitinib in patients with advanced renal cell cancer: te Brazilian National Cancer Institute (INCA) experience**. *Int Braz J Urol*. v. 42. n.4 p. 694-703. 2016.

ESCUDIER, B.; *et al.* **Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up**. *Annals of Oncology*. v.27. p.58-68. 2016.

FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; ERVIK, M.; DIKSHIT, R.; ESER, S.; MATHERS, C.; *et al.* **GLOBOCAN 2012 v 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11** [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Disponível em: <http://globocan.iarc.fr> (acessado em 04/out/2016).

GRAVES, A.; HESSAMONDINI, H.; WONG, G.; LIM, W. H.; **Metastatic renal cell carcinoma: update on epidemiology, genetics, and therapeutic modalities**. *Dove Press Journal*. 2013 v.2. p. 73-90.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Diretoria de Pesquisas. Coordenação de Contas Nacionais. PIB – per capita. Disponível em <<https://brasilemsintese.ibge.gov.br/contas-nacionais/pib-per-capita>> (Acesso em 26/12/2017).

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Divisão de Informação. Atlas de Mortalidade por Câncer. Disponível em: <<https://mortalidade.inca.gov.br/MortalidadeWeb/>> (Acesso em 04/out/2016).

MACHADO, K. K.; *et al.* **Sobrevida global e outros desfechos clínicos em câncer de mama: situação atual e controvérsias**. *Rev. Assoc. Med. Bras*. v. 56. n. 5. p. 493-516. 2010.

MACLEAN, E.; *et al.* **Real world treatment patterns and costs for patients with renal cell carcinoma initiating treatment with sunitinib and pazopanib**. *Journal of Managed Care & Speciality Pharmacy*. v. 22. n. 8. p. 979-989. 2016.

MOTZER, R. J.; *et al.* **Sunitinibe versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma**. *The New England Journal of Medicine*. v. 352. n. 2. p. 115-124. Jan/2007.

MOTZER, R. J.; *et al.* **Pazopanibe versus sunitibe in metastatic renal-cell carcinoma**. *The New England Journal of Medicine*. v. 369. n. 8. p. 722-731. Ago/2013.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.03. 2010.

Novartis. Bula do medicamento. 2017. Disponível em <<https://portal.novartis.com.br/UPLOAD/ImgConteudos/3793.pdf>> (Acesso em 05/11/2017).

Pfizer. Bula do medicamento. 2015. Disponível em http://www.pfizer.com.br/sites/g/files/g10016066/f/product_attachments/Sutent.pdf (Acesso em 05/11/2017).

PORTAL DE COMPRAS DO GOVERNO FEDERAL. Disponível em <https://www.comprasgovernamentais.gov.br/> (Acesso em abril/2017)

SECOLI, S.R.; *et al.* **Avaliação de Tecnologia em Saúde. II. A análise de custo-efetividade.** *Arq Gastroenterol.* v. 47. n. 4. p. 329-333. 2010.

STERNBERG, C.N.; *et al.* **Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial.** *Journal of Clinical Oncology.* v. 28. n. 6. p. 1061-1068. 2010.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE MORTALIDADE. Informações de saúde. Óbitos por causa evitáveis de 5-74 anos - Brasil. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sim/cnv/evitb10uf.def> (Acesso em 26/12/2017).

SIGTAP – SISTEMA DE GERENCIAMENTO DA TABELA DE PROCEDIMENTOS, MEDICAMENTOS E OPM DO SUS. Disponível em <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> (Acesso em abril/2017)

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 (Acesso em 26/12/2017).

APÊNDICE A – Procedimentos ambulatoriais considerados regulares na instituição para o cálculo de custo de tratamento de câncer renal metastático com pazopanibe e sunitinibe

| Procedimento | Custo unitário (R\$) |
|---|-----------------------------|
| <i>Consulta médica em atenção especializada</i> | 10,00 |
| <i>Hemograma completo</i> | 4,11 |
| <i>Dosagem de glicose</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de transaminases</i> | 4,02 |
| <i>Dosagem de creatinina</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de uréia</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de bilirrubina total e frações</i> | 2,01 |
| <i>Dosagem de sódio</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de cálcio</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de potássio</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de magnésio</i> | 2,01 |
| <i>Dosagem de fósforo</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de cloro</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de colesterol total</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de LDL</i> | 3,51 |
| <i>Dosagem de HDL</i> | 3,51 |
| <i>Dosagem de triglicerídeos</i> | 3,51 |
| <i>Avaliação da função tireoidiana</i> | 21,50 |
| <i>Dosagem de gamaglutamil transferase</i> | 3,51 |
| <i>Dosagem de proteínas totais e frações</i> | 1,85 |
| <i>Dosagem de desidrogenase láctica</i> | 3,68 |
| <i>Dosagem de fosfatase alcalina</i> | 2,01 |
| <i>Dosagem de albumina</i> | 1,85 |
| <i>Tomografia computadorizada de pelve/bacia/abdômên inferior</i> | 138,63 |
| <i>Tomografia computadorizada de abdômên superior</i> | 138,63 |
| <i>Tomografia computadorizada de tórax</i> | 136,51 |
| <i>Dosagem de ácido úrico</i> | 1,85 |
| <i>Tempo e atividade de protrombina</i> | 2,77 |
| <i>Tempo de trombina parcialmente ativada</i> | 5,57 |
| <i>Dosagem de proteína C reativa</i> | 9,25 |
| <i>Monitorização de pressão arterial</i> | 10,00 |

Fonte: SIGTAP (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp> - acesso em abril/2017)

APÊNDICE B – Frequência de eventos adversos e graus de severidade, agrupados por categorias e custos associados

| CLÍNICOS | | | | | | |
|--|-----------------------|----|--------------------------|-----------------------|----|--------------------------|
| Evento adverso | Pazopanibe Sunitinibe | | Custo por episódio (R\$) | Pazopanibe Sunitinibe | | Custo por episódio (R\$) |
| | Grau 1-2 (%) | | | Grau 3-4 (%) | | |
| <i>Fadiga</i> | 39 | 66 | 7,28 | 3 | 12 | 21,56 |
| <i>Hipotireoidismo</i> | 33 | 56 | 3,60 | 0 | 3 | 18,20 |
| <i>Náusea</i> | 30 | 52 | 40,50 | 0 | 5 | 244,20 |
| <i>Diarréia</i> | 24 | 47 | 3,60 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hiporexia</i> | 24 | 29 | 7,28 | 0 | 3 | 24,60 |
| <i>Mucosite</i> | 21 | 54 | 6,60 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Dor abdominal</i> | 15 | 8 | 54,90 | 3 | 2 | 55,50 |
| <i>Piora da hipertensão</i> | 12 | 15 | 3,24 | 3 | 8 | 49,00 |
| <i>Síndrome mão-pé</i> | 12 | 46 | 55,52 | 3 | 3 | 89,12 |
| <i>Disgeusia</i> | 9 | 21 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Dor epigástrica</i> | 9 | 13 | 2,08 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Tosse</i> | 6 | 11 | 88,80 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Disfunção diastólica do VE</i> | 6 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hipopigmentação capilar</i> | 6 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Esofagite</i> | 3 | 0 | 172,20 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Úlcera</i> | 3 | 0 | 48,05 | 0 | 2 | 172,20 |
| <i>Hipertensão</i> | 3 | 8 | 2,16 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Refluxo gastroesofágico</i> | 3 | 3 | 1,92 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Cefaleia</i> | 3 | 5 | 7,20 | 0 | 2 | 180,45 |
| <i>Rash cutâneo</i> | 3 | 7 | 7,28 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Constipação</i> | 3 | 13 | 21,96 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Ressecamento da pele</i> | 3 | 3 | 50,40 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Edema agudo pulmonar hipertensivo</i> | 0 | 0 | 0,00 | 3 | 0 | 397,13 |
| <i>Sangramento vaginal</i> | 3 | 0 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Perfuração gastrointestinal</i> | 0 | 0 | 0,00 | 3 | 0 | 25.708,02 |
| <i>Insuficiência cardíaca</i> | 3 | 0 | 8,39 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Pele amarelada</i> | 0 | 30 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Vômito</i> | 0 | 20 | 27,00 | 0 | 2 | 244,20 |
| <i>Febre</i> | 0 | 3 | 59,40 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Epistaxe</i> | 0 | 10 | 0,00 | 0 | 2 | 377,44 |
| <i>Dor em um membro</i> | 0 | 8 | 21,60 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Edema periférico</i> | 0 | 8 | 1,20 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Dor lombar</i> | 0 | 8 | 16,80 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Parestesia</i> | 0 | 7 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Infecção</i> | 0 | 7 | 54,10 | 0 | 2 | 518,48 |
| <i>Queda do estado geral</i> | 0 | 7 | 0,00 | 0 | 7 | 562,82 |
| <i>Edema palpebral</i> | 0 | 7 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |

| Evento adverso | Pazopanibe | | Custo por episódio | Sunitinibe | | Custo por episódio |
|--------------------------------------|--------------|---|--------------------|--------------|---|--------------------|
| | Grau 1-2 (%) | | | Grau 3-4 (%) | | |
| <i>Sangramento TGI</i> | 0 | 7 | 0,00 | 0 | 2 | 489,90 |
| <i>Dispneia</i> | 0 | 5 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Alopécia</i> | 0 | 5 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hematúria</i> | 0 | 5 | 12,38 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Petéquias</i> | 0 | 5 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Tonteira</i> | 0 | 5 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Mialgia</i> | 0 | 3 | 30,04 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Erisipela</i> | 0 | 3 | 14,70 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Descamação da pele</i> | 0 | 3 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Eritema</i> | 0 | 3 | 10,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Disúria</i> | 0 | 3 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Sangramento gengival</i> | 0 | 3 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Retenção urinária</i> | 0 | 3 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Dor torácica</i> | 0 | 3 | 16,80 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Prurido</i> | 0 | 3 | 15,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Desidratação</i> | 0 | 3 | 11,58 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Paroníquia</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Desorientação</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 2 | 367,44 |
| <i>Sudorese noturna</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Agravamento de artrite</i> | 0 | 2 | 12,88 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Sonolência</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Perda de peso</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Neuropatia</i> | 0 | 2 | 104,40 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Foliculite</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Deiscência da FO</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Piodermite</i> | 0 | 3 | 19,60 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Acne</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Equimose</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Convulsão</i> | 0 | 0 | 0,00 | 0 | 2 | 367,44 |
| <i>Odinofagia</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Disfagia</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Plenitude abdominal</i> | 0 | 2 | 13,50 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Agitação</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hipertireoidismo</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hipertrofia concêntrica do VE</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |

CLÍNICOS

Pazopanibe Sunitinibe

Pazopanibe Sunitinibe

| Evento adverso | Grau 1-2 (%) | | Custo por episódio (R\$) | Grau 3-4 (%) | | Custo por episódio (R\$) |
|-----------------------------------|--------------|---|--------------------------|--------------|---|--------------------------|
| | | | | | | |
| <i>Hemoptise</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Xerostomia</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Insônia</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Disestesia</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Redução da acuidade visual</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Redução auditiva</i> | 0 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Síndrome gripal</i> | 0 | 2 | 13,50 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Artralgia</i> | 0 | 2 | 22,60 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Dermatite seborreica</i> | 0 | 0 | 0,00 | 0 | 2 | 0,00 |
| <i>Hematêmese</i> | 0 | 0 | 0,00 | 0 | 2 | 489,90 |
| <i>Infarto</i> | 0 | 0 | 0,00 | 0 | 2 | 449,73 |

METABÓLICOS

| Evento adverso | Pazopanibe | | Custo por episódio (R\$) | Sunitinibe | | Custo por episódio (R\$) |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------------------|--------------|--------------|--------------------------|
| | Grau 1-2 (%) | Grau 3-4 (%) | | Grau 1-2 (%) | Grau 3-4 (%) | |
| <i>Hiperglicemia</i> | 48 | 40 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Elevação de transaminases</i> | 32 | 31 | 0,00 | 9 | 3 | 527,28 |
| <i>Hipercalcemia</i> | 36 | 13 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Elevação de DHL</i> | 30 | 38 | 0,00 | 0 | 2 | 527,28 |
| <i>Elevação de FA</i> | 24 | 30 | 0,00 | 0 | 2 | 527,28 |
| <i>Elevação de GGT</i> | 18 | 30 | 0,00 | 0 | 3 | 527,28 |
| <i>Hipercreatininemia</i> | 15 | 23 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hiponatremia</i> | 15 | 31 | 0,00 | 0 | 8 | 100,62 |
| <i>Uremia</i> | 15 | 21 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hiperbilirrubinemia</i> | 12 | 7 | 0,00 | 0 | 2 | 416,38 |
| <i>Hipoalbuminemia</i> | 12 | 15 | 0,00 | 0 | 3 | 2.538,94 |
| <i>Hipercalcemia</i> | 12 | 2 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hiperuricemia</i> | 6 | 12 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Elevação de amilase</i> | 6 | 0 | 0,00 | 0 | 2 | 527,28 |
| <i>Hipercolesterolemia</i> | 6 | 5 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Elevação de lipase</i> | 0 | 2 | 0,00 | 3 | 2 | 527,28 |
| <i>Hipercloremia</i> | 3 | 0 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hipertrigliceridemia</i> | 3 | 5 | 57,30 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hipocalcemia</i> | 3 | 7 | 77,88 | 0 | 3 | 100,62 |
| <i>Hipofosfatemia</i> | 0 | 23 | 0,00 | 0 | 2 | 100,62 |
| <i>Hipernatremia</i> | 0 | 3 | 0,00 | 0 | 2 | 100,62 |
| <i>Hipocalemia</i> | 0 | 3 | 0,00 | 0 | 2 | 100,62 |
| <i>Hipocloremia</i> | 0 | 16 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |
| <i>Hipomagnesemia</i> | 0 | 3 | 0,00 | 0 | 0 | 0,00 |

HEMATOLÓGICOS

| Pazopanibe | | Sunitinibe | |
|------------|--|------------|--|
|------------|--|------------|--|

| Evento adverso | Grau 1-2 (%) | | Custo por episódio (R\$) | Grau 3-4 (%) | | Custo por episódio (R\$) |
|-----------------------|---------------------|----|---------------------------------|---------------------|---|---------------------------------|
| <i>Anemia</i> | 64 | 44 | 4,50 | 3 | 4 | 206,74 |
| <i>Plaquetopenia</i> | 15 | 53 | 0,00 | 3 | 2 | 382,49 |
| <i>Linfocitopenia</i> | 15 | 5 | 0,00 | 0 | 2 | 1.397,96 |
| <i>Neutropenia</i> | 0 | 16 | 0,00 | 0 | 3 | 552,19 |

NOTA: VE: ventrículo esquerdo; TGI: trato gastrointestinal; FO: ferida operatória; DHL: desidrogenase láctica; FA: fosfatase alcalina; GGT: gamaglutamil transferase. Alguns eventos adversos aparecem com custo R\$ 0,00 porque não necessitaram de utilização de recursos clínicos, ou seja, foram manejados com suspensão temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento, ou porque não ocorreram e por isso seus custos não foram calculados. Fonte: prontuários médicos.