

**Dossiê ANS – INLYTA® (axitinibe) no tratamento em
segunda linha do carcinoma de células renais
metastático**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo
2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Análise de custo-efetividade – INLYTA® (axitinibe) no
tratamento de segunda linha do carcinoma de células renais
metastático**

Análise de custo-efetividade apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do axitinibe no tratamento em segunda linha do carcinoma de células renais metastático. Este presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo
2019

SUMÁRIO

RESUMO EXECUTIVO	4
LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS	6
ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NA PERSPECTIVA DA SAÚDE SUPLEMENTAR.....	7
1 CONTEXTO	7
1.1 Intervenção e comparadores.....	7
1.2 Taxa de desconto.....	7
1.3 Desfechos	7
1.4 Estrutura do modelo	8
1.5 Dados de custo	9
1.6 Resultados	11
2 REFERÊNCIAS	13

RESUMO EXECUTIVO

Introdução: Considerando a efetividade do INLYTA® (axitinibe) demonstrada no parecer técnico científico (PTC) e conforme preconizado pelas diretrizes do Ministério da Saúde para avaliação econômica em saúde, (1) realizou-se uma análise de custo-efetividade do medicamento em relação ao AFINITOR® (everolimo) e ao NEXAVAR® (sorafenibe) no tratamento do carcinoma de células renais metastático (CCRm), em segunda linha, na perspectiva do sistema de saúde suplementar brasileiro.

Metodologia: Para a análise de custo-efetividade, construiu-se um modelo de Markov para representar o câncer renal metastático, sendo empregados três estados de saúde: “Livre de Progressão”, “Progressão da Doença” e “Morte”. Foi assumido que os pacientes receberam tratamento ativo até a avaliação da progressão tumoral pelo investigador. Aqueles que apresentaram falha ao tratamento de segunda linha foram submetidos ao monitoramento da progressão tumoral e tratamento paliativo. Para a efetividade, foram utilizados dados de SLP e SG de pacientes refratários à citocina (na comparação entre axitinibe e sorafenibe) e refratários à tirosina-quinase (na comparação entre axitinibe e everolimo). Foram empregados custos diretos com a aquisição dos medicamentos (intervenção e comparadores), além dos custos para manejo dos efeitos adversos relacionados a cada medicamento. Foram utilizados ciclos de 28 dias num horizonte temporal de 5 anos.

Resultados: Os resultados mostraram que, independentemente de qualquer comparação, o INLYTA® (axitinibe) se mostrou mais efetivo, corroborando os dados clínicos apresentados no PTC. Na comparação entre INLYTA® (axitinibe) e NEXAVAR® (sorafenibe), em pacientes refratários a citocinas, obteve-se uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 394.216,60. Na comparação entre INLYTA® (axitinibe) e AFINITOR® (everolimo) considerando a população de indivíduos refratários a tirosinas-quinase, obteve-se uma RCEI de R\$ 928.003,95.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Custo diretos dos diferentes tratamentos do CCRm considerando ciclos de 28 dias.....	10
Tabela 2.	Custos relacionados ao manejo dos efeitos adversos resultantes do tratamento do CCRm.....	10
Tabela 3.	Custos agregados totais por EA.	11

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Projeções para SLP e SG para pacientes refratários a citocinas utilizando INLYTA® (axitinibe) ou NEXAVAR® (sorafenibe) como tratamento de segunda linha para CCRm. Essas projeções foram estimadas a partir de dados primários da literatura. (2) 9
- Figura 2.** Projeções para SLP e SG para pacientes refratários a inibidores de tirosina-quinase de primeira linha, utilizando axitinibe ou sorafenibe como tratamento de segunda linha para CCRm. Essas projeções foram estimadas a partir de dados primários da literatura. (3, 4) 9

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE NA PERSPECTIVA DA SAÚDE SUPLEMENTAR

1 CONTEXTO

Como forma de complementar os dados clínicos (evidências) apresentados no parecer técnico científico (PTC), foi realizada uma análise de custo-efetividade com o objetivo de avaliar o uso do INLYTA® (axitinibe) no tratamento, em segunda linha, de pacientes com carcinoma de células renais metastático (CCRm), na perspectiva do sistema suplementar de saúde brasileiro (SSSB).

1.1 Intervenção e comparadores

A intervenção adotada foi INLYTA® (axitinibe) na segunda linha de tratamento do CCRm. Como comparadores, foram utilizados o AFINITOR® (everolimo) e o NEXAVAR® (sorafenibe).

1.2 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicado pelo Ministério da Saúde. (1) Foi utilizada a correção de meio ciclo.

1.3 Desfechos

Os desfechos avaliados foram:

- **Desfechos econômicos:** Custos relacionados aos medicamentos comparadores e ao tratamento de EAs relacionados.
- **Desfechos clínicos:** Sobrevida livre de progressão (SLP) e sobrevida global (SG).

1.4 Estrutura do modelo

Foi construído um modelo de Markov representando o câncer renal metastático, considerando três estados de saúde: “Livre de Progressão”, “Progressão da Doença” e “Morte”. Foi assumido que os pacientes receberam tratamento ativo até a avaliação da progressão tumoral pelo investigador. Os pacientes que apresentaram falha ao tratamento de segunda linha foram submetidos ao monitoramento da progressão tumoral e tratamento paliativo. Os pacientes poderiam morrer por qualquer causa em qualquer intervalo de tempo. O modelo também considerou reduções da dose e interrupções do ciclo, bem como EAs sérios relacionados ao tratamento e alterações laboratoriais. Foram utilizados ciclos de 28 dias e os resultados dizem respeito a um horizonte temporal de 5 anos.

O modelo utilizou dados de SLP e SG de pacientes refratários à citocina na comparação entre INLYTA® (axitinibe) e NEXAVAR® (sorafenibe) (2) e, pacientes refratários à tirosina-quinase na comparação entre INLYTA® (axitinibe) e AFINITOR® (everolimo). Para esta última comparação, dados primários foram utilizados para realizar uma meta-análise de comparação indireta. (3, 4)

A partir de dados em nível de paciente, foram gerados três modelos paramétricos de análise de sobrevida para SLP e SG (Regressão de Cox, Weibull e Gompertz). Os modelos que apresentaram melhor ajuste com os dados reais (2) e com os achados da meta-análise indireta foram utilizados para povoar o modelo de Markov. Foi definido, como variável independente, somente o tratamento recebido. As estimativas para SLP e SG estão dispostas nas Figuras 1 e 2.

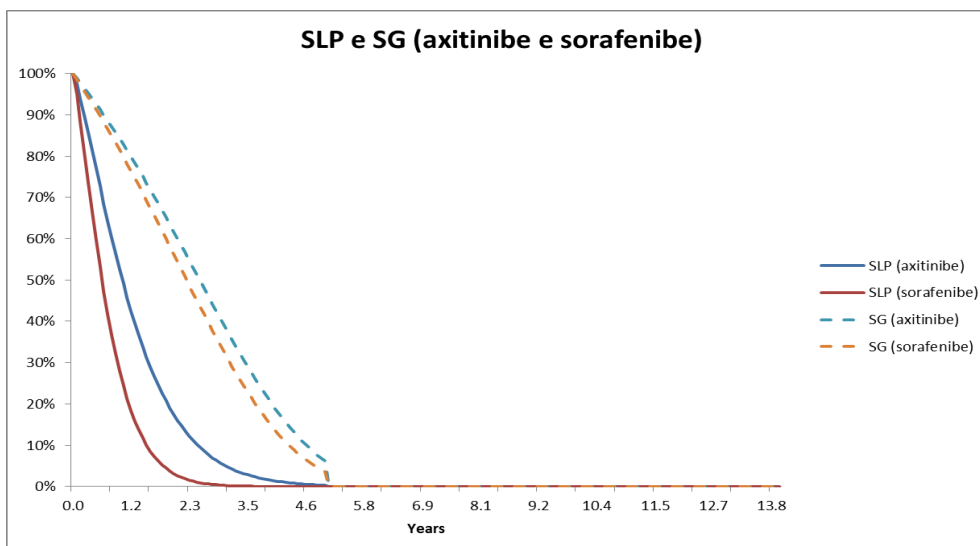


Figura 1. Projeções para SLP e SG para pacientes refratários a citocinas utilizando INLYTA® (axitinibe) ou NEXAVAR® (sorafenibe) como tratamento de segunda linha para CCRm. Essas projeções foram estimadas a partir de dados primários da literatura. (2)

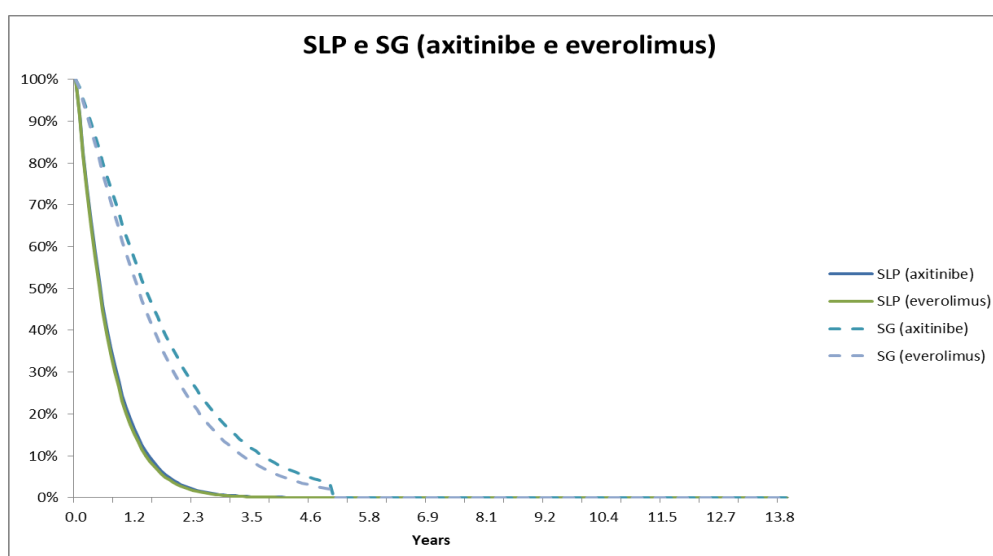


Figura 2. Projeções para SLP e SG para pacientes refratários a inibidores de tirosina-quinase de primeira linha, utilizando axitinibe ou sorafenibe como tratamento de segunda linha para CCRm. Essas projeções foram estimadas a partir de dados primários da literatura. (3, 4)

1.5 Dados de custo

A identificação e quantificação de recursos associados a diversas fases do tratamento e ao tratamento de EAs foram identificados e quantificados por meio do Painel Delphi modificado. (5) A valoração destes recursos foi baseada no documento fornecido pela Associação Médica Brasileira, Classificação Brasileira Hierarquizada de

Procedimentos Médicos. (6) Os componentes de custo, bem como seus valores estão disponíveis nas Tabelas 1, 2 e 3.

Tabela 1. Custo diretos dos diferentes tratamentos do CCRm considerando ciclos de 28 dias.

Tratamento	Custo (em R\$)*
INLYTA® (axitinibe)	R\$ 18.195,29
NEXAVAR® (sorafenibe)	R\$ 13.009,26
AFINITOR® (everolimo)	R\$ 12.155,71

* Considerando Preço Fábrica 18% (PF18%) publicado pela Revista ABC Farma em março de 2019.

Tabela 2. Custos relacionados ao manejo dos efeitos adversos resultantes do tratamento do CCRm.

Tratamento	Custo (em R\$)
Enalapril / hidroclorotiazida	0,47
Transfusão de plaquetas	8,13
Cultura de bactérias	12,74
Tomografia computadorizada	56,97
Tranfusão de Sangue	29,83
Tranfusão de concentrado de hemácias	8,39
Plaquetas, 1 unidade	8,39
identificação de bacterias	12,74
Antieméticos	50,00
IV fluidos	0,00
Filgrastima	394,88
corticóide tópico	33,91
Antibiótico	0,44
Broncoscopia	116,75
Eritropoetina	83,22
ciprofloxacina	3,94
varfarina	0,28
Ampicilina	0,44
Laparotomia	1.580,00
Transplante de medula óssea	49.836,77
Oxigênio - apoio	0,00
Tanques de oxigênio - terapia O2	0,00
Benzodiazepínicos - Lorazepam	0,31
Morfina	3,21

Tabela 3. Custos agregados totais por EA.

Tratamentos/Procedimentos	Custo (em R\$)		
	Grau 3	Grau 4	Grau 3 e 4
Fração de ejeção anormal	104.87	104.87	104.87
Anemia	4,421.87	4,421.87	4,421.87
Astenia	-	-	-
Diarreia	326.79	326.79	326.79
Dispnéia	-	-	-
Fadiga	18.29	18.29	18.29
Perfuração gastrointestinal	5,233.03	5,233.03	5,233.03
Hemorragia	4,886.04	4,886.04	4,886.04
Mão-pé Reação Cutânea	1,075.81	1,075.81	1,075.81
Hipertensão	71.29	71.29	71.29
Infecção	2,580.25	2,580.25	2,580.25
Mucosite	-	-	-
Náuseas / vômitos	2,374.55	2,374.55	2,374.55
Neutropenia	1,650.56	1,650.56	1,650.56
Pneumonite	2,580.25	2,580.25	2,580.25
Proteinúria	671.35	671.35	671.35
Erupção cutânea	937.46	937.46	937.46
Estomatite	79.74	79.74	79.74
Trombocitopenia	173.81	173.81	173.81
Tromboembolismo venoso	4,522.77	4,522.77	4,522.77

1.6 Resultados

De acordo com os parâmetros adotados e descritos nas seções acima, os resultados da análise de custo-efetividade encontram-se mostrados na Tabela abaixo.

Tabela 4. Resultado da análise de custo-efetividade do INLYTA® (axitinibe) no tratamento do CCRm.

Medicamentos	Custos (R\$)	Eficácia* ¹	RCEI
INLYTA® (axitinibe) versus NEXAVAR® (sorafenibe)			
Sorafenibe	R\$ 138.419,79	0,56	
Axitinibe	R\$ 234.178,94	0,81	
Incremental	R\$ 95.759,15	0,25	R\$ 394.216,60
INLYTA® (axitinibe) versus AFINITOR® (everolimo)			
Everolimo	R\$ 162.136,14	0,73	
Axitinibe	R\$ 234.178,94	0,81	
Incremental	R\$ 72.042,79	0,08	R\$ 928.003,95

¹Ano de vida livre de progressão da doença. *Resultados da sobrevida livre de progressão foram obtidos por meio do modelo de regressão de Cox, Weibull e Gompertz.

Conforme apresentado na Tabela 4, considerando a comparação entre INLYTA® (axitinibe) e NEXAVAR® (sorafenibe), em pacientes refratários a citocinas, foi possível evidenciar que INLYTA® (axitinibe) apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 394.216,60.

Na comparação entre INLYTA® (axitinibe) e AFINITOR® (everolimo) considerando a população de indivíduos refratários a tirosinas-quinase, foi possível evidenciar que INLYTA® (axitinibe) apresentou uma RCEI de R\$ 928.003,95.

Ressalta-se que, independentemente de qualquer comparação, o INLYTA® (axitinibe) se mostrou mais efetivo, corroborando os dados clínicos apresentados no PTC.

2 REFERÊNCIAS

1. Brasil, Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Diretriz de avaliação econômica Brasília: 2ª ed. Brasil Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia 2017 [Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliao_economica.pdf].
2. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011;378 (9807):1931–9.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 Trial of Everolimo for Metastatic Renal Cell Carcinoma Final Results and Analysis of Prognostic Factors, Final Results and Analysis of Prognostic Factors. *Cancer*. 2010.
4. Procopio G. Experience with Sorafenib in the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Therapeutic advances in urology* 2012;4 (6):303–13.
5. Neil N, Sullivan SD, Lessler DS. The Economics of Treatment for Infants with Respiratory Distress Syndrome. *Med Decis Making*. 1998;18(1):44-51.
6. (ABM) AMB. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2014 [Available from: <http://www.cremers.org.br/pdf/cbhpm.pdf>].