

Pazopanibe e Bevacizumabe no Tratamento do Carcinoma de Células Renais Metastático: Análise do Impacto Orçamentário

Pazopanib and Bevacizumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treatment:
Budget Impact Analysis

Fabíola Ramos Xavier¹

Gabriela Bittencourt Gonzalez Mosegui²

Cid Manso de Mello Vianna³

RESUMO

Analisou-se o impacto orçamentário (IO) do tratamento farmacológico de primeira linha do câncer renal metastático (CCRm) empregando-se: (a) pazopanibe; (b) bevacizumabe associado ao interferon- α , na perspectiva do SUS, por 2 anos. Simulou-se uma população com pacientes acima de 50 anos, de ambos os sexos, virgens de tratamento. Levantou-se os custos dos medicamentos, testes diagnósticos, tratamentos adjuvantes, manejo das reações adversas, consultas médicas, exames laboratoriais e hospitalizações, por valor unitário e a quantidade utilizada. Os cálculos empregaram a Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário de Tecnologias da Saúde. O valor final mensal do tratamento do CCRm empregando-se pazopanibe e bevacizumabe associado foi de R\$ 5.781,24 e R\$ 16.832,88, respectivamente. O IO do bevacizumabe no SUS, empregando-se o método epidemiológico, corresponde a R\$ 146.818.944,59. Mesmo sendo a estratégia farmacológica mais custosa, os custos associados ao manejo de suas reações adversas são menores.

^a Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

² Departamento de Saúde e Sociedade, Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brasil.

³ Departamento de Política, Planejamento e Administração em Saúde, Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Brasil

Autor correspondente: Gabriela B. G. Mosegui. Departamento de Saúde e Sociedade/ISC/UFF. Rua: Marques do Paraná, 303 3º andar, prédio anexo. Centro, Niterói. CEP: 24033-9000. Telefone: (21) 2629-9350. Email: gabrielamosegui@uol.com.br

Palavras-chave: Neoplasias renais, Tratamento Farmacológico, Avaliação da Tecnologia Biomédica, Custos e Análise de Custo.

ABSTRACT

The budgetary impact (BI) of first-line pharmacological treatment of metastatic renal cancer (mRC) was analyzed using: (a) pazopanib; (b) bevacizumab associated with interferon- α , from the SUS perspective, for 2 years. A population with patients over 50 years old, both sexes, naive of treatments was simulated. Costs with medications, diagnostic tests, adjuvant treatments, adverse reactions management, laboratory tests and hospitalizations were calculated by unit value and the amount used. The calculations used the Brazilian Health Technology Budget Impact Worksheet. The final monthly value of mRC treatment using pazopanib and bevacizumab was R\$ 5,778.24 and R\$ 16,832.88, respectively. The BI of bevacizumab in SUS, using the epidemiological method, corresponds to R\$ 146,818,944.59. Even though it is the most expensive pharmacological strategy, the costs associated with managing its adverse reactions are lower using bevacizumab.

Keywords: Kidney Neoplasms, Drug Therapy, Technology Assessment, Biomedical, Costs and Cost Analysis.

INTRODUÇÃO

O carcinoma de células renais (CCR), que se origina no córtex renal, constitui 80 a 85% de neoplasias primárias renais, representa cerca de 2% de todos os casos de neoplasias malignas em adultos no mundo¹ e o Carcinoma de Células Renais de células claras (CCRcc) corresponde a 75% destes cânceres².

Segundo a diretriz sobre carcinoma de células renais da Sociedade Europeia de Urologia de 2014³, o CCRcc é notavelmente resistente à radioterapia e quimioterapia convencional devido a expressão de elevados níveis de glicoproteína P nos túbulos proximais.

Pela ausência de sintomas característicos e devido a descoberta tardia, cerca de 30% de todos os pacientes são diagnosticados com doença metastática⁴. Além disso, outros 20% dos pacientes submetidos à nefrectomia terão recaída e desenvolverão CCR metastático (CCRm)⁵. A sobrevida média dos pacientes com CCRm é menor que um ano e a taxa de mortalidade em 5 anos se aproxima dos 100%⁶.

O tratamento de escolha para doenças localizadas e metastáticas é a nefrectomia radical. Os casos de CCRm irressecável são incuráveis segundo Ather e colaboradores⁷, sendo indicado o tratamento quimioterápico paliativo com citocinas, citotóxicos, antiangiogênicos ou inibidores da via de sinalização mTOR⁸.

Os recentes avanços na biologia molecular conduziram ao desenvolvimento de terapias alvo-moleculares que melhoraram a resposta dos pacientes com CCRm. Segundo a diretriz europeia, quatro medicamentos são validados para o tratamento primário do CCR localmente avançado ou metastático: sunitinibe, pazopanibe, bevacizumabe associado ao interferon- α e temsirolimus³. Apesar do aumento significativo na taxa de resposta do tumor, na sobrevida livre de progressão da doença e benefício na paliação de sintomas e prolongamento da vida, esses tratamentos raramente produzem respostas completas no tumor, confirmando a indicação paliativa e não curativa do tratamento^{2,3,7,8}.

Todos esses tratamentos são considerados tecnologias em saúde, pertencentes a protocolos de alto custo para os sistemas de saúde que os adotam como linha de tratamento. Análises econômicas são sugeridas para determinar qual terapia fará parte da padronização, dentro de um orçamento limitado. A partir desse contexto, torna-se importante a análise do impacto orçamentário dessas novas tecnologias, auxiliando o gestor na tomada de decisão e apontando aquela mais favorável na previsão do orçamento da unidade de saúde.

Realizou-se uma análise do impacto orçamentário (AIO) do tratamento de câncer renal metastático irressecável empregando-se o pazopanibe e o bevacizumabe associado ao interferon- α , sob as perspectivas do Sistema

Único de Saúde (SUS) (método epidemiológico) e do Instituto Nacional de Câncer (INCA) (método de demanda aferida).

MÉTODOS

Ministério da Saúde publicou, em 2014, as Diretrizes Metodológicas para Análise de Impacto Orçamentário – Manual para o Sistema de Saúde do Brasil⁹, criando em seguida a Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário para Fármacos (PBIO) e para Dispositivos Terapêuticos (PBIO-Dispositivos)¹⁰. Este modelo baseou-se no referido manual, utilizando como ferramenta de cálculo a PBIO.

População de interesse

Pacientes adultos, acima de 50 anos, 70 quilos, acometidos de câncer renal metastático de ambos os sexos, virgens de tratamento, candidatos à terapia antiangiogênica formaram a população de interesse.

Perspectiva da análise

Adotou-se a perspectiva do gestor federal do orçamento do SUS.

Horizonte temporal

O horizonte temporal empregado foi de 2 anos.

Terapêuticas analisadas

Com base nos protocolos europeu e americano^{3,11}, os tratamentos de primeira linha do CCR metastático considerados neste trabalho foram:

(a) pazopanibe na dose de 800 mg por dia de uso contínuo, via oral, até progressão da doença, como cenário de referência.

(b) IFN- α na dose de 9 MU, 3 vezes por semana, uso subcutâneo e bevacizumabe na dose de 10 mg/kg uma vez a cada 2 semanas intravenoso, até progressão da doença, como cenário alternativo.

Definição dos cenários a serem comparados

A análise de impacto orçamentário é baseada na comparação de dois ou mais cenários, o de referência e o novo comparador, os quais são representações de diferentes condições de mercado. Cada cenário é composto por diferentes proporções de uso das opções terapêuticas existentes em um sistema de saúde ou mercado.

Difusão e velocidade de incorporação da nova tecnologia

A difusão e velocidade de incorporação são parâmetros que precisam ser incluídos na estimativa das unidades anuais de consumo da nova terapia ao longo do horizonte temporal. O cenário de referência para a análise foi o tratamento com pazopanibe e o cenário comparador introduziu o bevacizumabe associado ao IFN- α para o tratamento do CCRm. Considerou-se, hipoteticamente, ocupação de 100% do mercado pelo pazopanibe e posterior ocupação de 50% para ambos os tratamentos, com crescimento de 50% do novo tratamento ao longo do horizonte temporal.

Definição do tamanho da população de interesse

Empregou-se dois métodos para a delimitação da população: o epidemiológico e de demanda aferida.

Não são todos os indivíduos identificados pelo método epidemiológico como portadores do problema de saúde em questão que têm indicação de uso da nova tecnologia em análise. Estimou-se a proporção dos pacientes que se enquadram na indicação estabelecida. Considerou-se como restrição 1 a porcentagem da população de interesse inicialmente definida, baseada na incidência da doença na faixa etária considerada. A restrição 2 consistiu no tipo de câncer renal (histologia de células claras) e a restrição 3 o estágio da doença, o câncer renal de células claras metastático.

Assim, no método epidemiológico, para estimativa do tamanho real da população de interesse foram consideradas 3 premissas. A primeira era que dentre os 207 milhões de brasileiros, com incidência de 3,2 a cada 100 mil¹², tem-se 6624 indivíduos como novos casos de câncer renal no Brasil, no ano de 2016, de ambos os sexos, que equivale a uma porcentagem de 0,97%, baseado na faixa etária acima de 50 anos (676.393 indivíduos). A segunda está

relacionada ao tipo histológico mais comum, o carcinoma renal de células claras, que corresponde a 75% dos casos. Por fim, a terceira premissa é que apenas 30 por cento dos pacientes que apresentam doença metastática são candidatos ao tratamento. Aplicadas as restrições, a população de interesse para esse estudo fixou-se em 1476 pacientes.

O segundo método consiste na demanda aferida, que utiliza o número de pacientes cadastrados. Uma coorte de 30 pacientes foi simulada, correspondente a quantidade de tratamentos que o INCA consegue manter atualmente para tratar o câncer renal com antineoplásicos orais.

Dinâmica da doença

A dinâmica da doença considera fatores que podem modificar o tamanho da população, através do percentual de aumento anual da prevalência da doença, taxa de mortalidade dos pacientes que receberam o tratamento padrão e o tratamento em avaliação. Na avaliação da dinâmica da doença, o percentual de aumento anual da prevalência da doença foi considerado como nulo, visto que a incidência do CCRm não se altera, aparentemente, com o passar dos anos. A taxa de mortalidade dos pacientes que receberam o tratamento padrão e o tratamento em avaliação foi baseada nos principais ensaios clínicos de fase 3 dos medicamentos em análise¹²⁻¹⁴.

Custos dos medicamentos, manejo das reações adversas, procedimentos médicos (custos do tratamento)

Considerou-se os custos diretamente relacionados no cuidado prestado pelo sistema de saúde incluído tratamento hospitalar, ambulatorial, serviços médicos e de enfermagem, exames laboratoriais e medicamentos, além do manejo das reações adversas.

Os custos dos medicamentos foram obtidos através do Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (BPS)¹⁵. Obteve-se os custos com exames, hospitalizações, procedimentos médicos e consultas através do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos, Órteses, Próteses e Materiais Especiais do SUS (SIGTAP)¹⁶.

As reações adversas de cada medicamento e probabilidades são provenientes dos estudos de Sternberg et al¹² e Escudier et al¹³. Incluiu-se no

modelo as reações adversas mais frequentes e que necessitassem de medicamentos e exames para seu manejo.

Análise de dados

Realizou-se a análise de dados empregando-se a Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário para Fármacos (PBIO)¹⁶.

Ajustes econômicos

Foi considerada a meta da taxa de inflação obtida do Banco Central do Brasil, equivalente a 4,5%¹⁷.

Análise de sensibilidade por cenários

Cada recálculo da AIO consiste em um novo cenário, podendo haver variações nas suas composições, na curva de difusão da tecnologia, no tamanho da população alvo, nos fatores que influenciam a utilização da nova tecnologia, nos custos e na presença ou não de ajustes econômicos.

O principal componente da AIO testado na análise de sensibilidade foi a variação de 20% da incidência da doença, obtendo-se o melhor e o pior cenário.

Considerações éticas

O projeto proposto dispensou o uso do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e autorização do Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

A Tabela 1 contém dados coletados da literatura científica empregados nos modelos de impacto orçamentário propostos.

Tabela 1 - Modelo de Parâmetros - valores e referências: caso base e análise de sensibilidade

Parâmetros	Caso base (%)	Análise de sensibilidade		Referência
		Limite inferior (%)	Limite superior (%)	
Incidência de câncer de rim 40+ (por 100000)	3,2	-	-	(11)
Incidência de CCR (células renais)	85	-	-	(4,11)

Incidência de CCR no momento do diagnóstico	25	-	-	(4,11)
Mortalidade CCR (doença localizada)	1,7	-	-	(11)
Transição para CCR avançado (ano 1)	13,1	12,2	14	(18)
Transição para CCR avançado (anos 2 e 3)	4,55	4	5,1	(18)
Transição para CCR avançado (anos 4 e 5)	1,85	1,25	2,45	(18)
Transição para CCR avançado (anos 6 e 7)	1,65	1,05	2,25	(18)
Transição para CCR avançado (anos 8 a 10)	1,23	0,76	1,7	(17)
CCR avançado de risco favorável ou intermediário	80	-	-	(18)
Transição para CCR pós-avançado	100	-	-	(18)

Adaptado de Villa e Hernández-Pastor (19)

Os custos do pacote terapêutico compreendem os custos diretos com o quimioterápico, consulta médica e exames laboratoriais de rotina. Já os custos associados, englobam os tratamentos adjuvantes que demandam o uso de medicamentos de forma contínua, e aqueles utilizados para o manejo dos eventos adversos leves e graves, além dos exames laboratoriais confirmatórios necessários.

Os custos diretos do pazopanibe para cada paciente, com dose de 800 mg/dia, acrescidos à consulta médica, exames laboratoriais de rotina e monitorização da pressão arterial somam R\$ 5.687,28 mensais pelos preços do BPS. Os custos associados ao pazopanibe por cada paciente incluem o tratamento contínuo da hipertensão, hipotireoidismo, náusea e vômito, do efeito adverso leve (diarreia) e grave (neutropenia febril). O custo anual do tratamento é de R\$ 68.247,36 e custo anual adicional corresponde a 1,6%.

Já os custos diretos do tratamento com bevacizumabe associado ao IFN- α para cada paciente, com dose de 10 mg/kg de bevacizumabe quinzenalmente e 9 MU de IFN- α três vezes por semana, com consulta médica, exames laboratoriais de rotina e monitorização da pressão arterial são de R\$ 16.757,57 mensais pelos preços praticados pelo BPS. O bevacizumabe associado ao IFN- α possui custo anual de R\$ 201.090,24 e o custo anual adicional é de 0,4% pelo BPS. A tabela a seguir organiza estes dados e cálculos

Tabela 2 - Custos envolvidos nos tratamentos comparados

Bevacizumabe + IFN- α	BPS (R\$)
Comparador – custos diretos	Estimativas
Custo unitário	16.757,57
Unidades mensais	1

Comparador – custos associados	
Tratamentos adjuvantes (custo em \$ por unidade)	1,95
Unidades requeridas por mês – adjuvante	30
Frequência de efeitos adversos graves	4%
Custo por evento adverso grave	4.962,85
Frequência de efeitos adversos leves	20%
Custo por evento adverso leve	16,00
Custo anual com consultas médicas adicionais	-
Custo anual com exames laboratoriais adicionais	-
Custo anual adicional da nova terapia	903,71
Custo mensal direto da nova terapia	16.757,57
Custo efetivo mensal da nova terapia	16.832,88
Pazopanibe	BPS (R\$)
Referência – custos diretos	Estimativas
Custo unitário	5.687,28
Unidades mensais	1
Referência – custos associados	
Tratamentos adjuvantes (custo em \$ por unidade)	2,09
Unidades requeridas por mês – adjuvante	30
Frequência de efeitos adversos graves	1%
Custo por evento adverso grave	4.962,85
Frequência de efeitos adversos leves	52%
Custo por evento adverso leve	16,00
Custo anual adicional	317,16
Custo anual adicional da terapia referência	1.127,51
Custo mensal da terapia referência	5.687,28
Custo cumulativo mensal da terapia referência	5.781,24

Fonte: Autoria própria, com informações do Ministério da Saúde¹⁶.

Ao aplicar as frequências dos efeitos adversos graves e leves observados nos ensaios clínicos, nos custos dos respectivos tratamentos, o valor final mensal para tratar o CCRm com pazopanibe é de R\$ 5.781,24 pelo BPS. O valor final mensal para tratar o CCRm com bevacizumabe + IFN- α é de R\$ 16.832,88 pelo BPS.

O impacto orçamentário pode ser visualizado na tabela seguinte, onde estão presentes os cenários de referência e alternativo, além da comparação entre os dois métodos empregados.

Tabela 3 - Impacto Orçamentário em 2 anos, método epidemiológico e demanda aferida

Método epidemiológico (pacientes Brasil)		
	Cenário de referência	Cenário alternativo
Custo (R\$)	83.575.971,66	146.818.944,59
Demanda Aferida (pacientes INCA)		
	Cenário de referência	Cenário alternativo
Custo (R\$)	1.450.628,50	2.498.995,05

Fonte: Autoria própria.

O impacto orçamentário da nova terapia analisada para tratar CCRm no SUS, utilizando os custos oriundos da planilha BPS, no horizonte temporal de 2 anos, corresponde a R\$146.818.944,59, aproximadamente 75% maior que

o tratamento referência considerado neste trabalho (R\$ 83.575.971,66). O impacto orçamentário do bevacizumabe associado ao IFN- α , considerando o INCA como financiador do tratamento para 30 pacientes com CCRm, utilizando os custos oriundos da planilha BPS, é de R\$2.498.995,05, correspondente a 72% do tratamento com pazopanibe, de R\$1.450.628,50.

Análise de sensibilidade

Como os dados epidemiológicos disponíveis eram de 2012 e não havia estimativas de incidências nacionais, a variável testada na análise de sensibilidade foi a incidência de CCRm na perspectiva do SUS, com variação de 20% para mais e para menos.

Com aumento de 20% na incidência para 1.771 casos anuais de CCRm, o impacto orçamentário em 2 anos da nova terapia é de R\$176.137.291,69 e do pazopanibe é de R\$ 100.265.201,13. Já a diminuição da incidência na mesma porcentagem (1.181 casos anuais de CCRm), geral um valor total de tratamento com bevacizumabe associado ao IFN- α de R\$117.484.830,97 e R\$ 6.875.978,80 com pazopanibe.

DISCUSSÃO

Os custos associados do tratamento com bevacizumabe e IFN- α diferenciam-se daqueles com pazopanibe apenas em relação ao hipotireoidismo. Escudier e colaboradores¹⁴ não observaram esse efeito adverso, portanto estes efeitos não teriam muita representatividade financeira, correspondendo a menos de 0,2% do valor do tratamento do bevacizumabe e IFN- α .

Nos Estados Unidos, o custo mensal por paciente para o tratamento do CCRm com 800 mg diários de pazopanibe é de US\$ 10.660,00. Já o tratamento mensal com bevacizumabe associado ao IFN- α (10 mg/kg, 2 vezes por mês + 9 MU, 3 vezes por semana) custa US\$ 13.872,92²⁰. No Reino Unido, de acordo com o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o custo mensal do tratamento do CCRm com pazopanibe (800 mg/dia) é de £ 2.242,00. O custo mensal para o tratamento com bevacizumabe e IFN- α (10

mg/kg, 2 vezes por mês + 9 MU, 3 vezes por semana) é de £ 3.847,04^{21,22}. Observa-se uma diferença bastante significativa entre os preços praticados nos Estados Unidos quando comparados com os deste estudo, em ambos os esquemas terapêuticos. Os preços de ambos os esquemas no Reino Unido se aproximam dos valores brasileiros.

Pepe et al²³ analisaram a relação custo-eficácia do pazopanibe *versus* sunitinibe e bevacizumabe associado ao IFN- α como tratamentos de primeira linha para CCRm sob a perspectiva do SUS, verificando custos menores e benefícios semelhantes quando comparado às outras terapias, a favor do pazopanibe.

O impacto orçamentário com a adição do bevacizumabe associado ao IFN- α no tratamento de primeira linha para o CCRm corresponde a R\$146.818.944,59 no horizonte temporal de 2 anos. Observa-se, porém, menores custos associados ao manejo das reações adversas. Ambos os regimes estudados possuem diferentes perfis de tolerabilidade pelos pacientes, assim, os custos de gerenciamento de eventos adversos podem ser um fator importante na seleção da terapia.

Considerando o INCA como financiador do novo tratamento para o CCRm, através da demanda aferida, equivalente a 30 pacientes que a instituição consegue manter, o impacto orçamentário da nova terapia (bevacizumabe + IFN- α), utilizando os custos oriundos da planilha BPS, é de R\$2.498.995,05, correspondente a 72% do tratamento com pazopanibe (R\$1.450.628,50).

Mickisch e colaboradores²⁴ avaliaram os custos de gerenciamento de eventos adversos no tratamento de CCRm utilizando bevacizumabe associado ao IFN- α em comparação com sunitinibe, em 4 países da Europa. O custo médio por paciente foi maior para o tratamento com sunitinibe do que para bevacizumabe no Reino Unido (€ 1475 vs € 804), Alemanha (€ 1367 vs € 785), França (€ 2590 vs €1618) e Itália (€ 891 vs € 402). Comparação semelhante foi observado neste estudo de impacto orçamentário, com custos obtidos pelo banco de preços em saúde de R\$ 1.127,51 para bevacizumabe + IFN- α e R\$ 903,71 para o inibidor de tirosina-quinase (pazopanibe).

Em um estudo realizado na Espanha, com objetivo de analisar o impacto orçamentário com a introdução do pazopanibe para tratamento de

primeira linha para CCRm comparado ao sunitinibe, Villa e Hernández-Pastor¹⁹ perceberam que os custos por ciclo, para pazopanibe, foram de € 4.406,00 e para sunitinibe foram de € 4.904,00. Os custos farmacológicos anuais por paciente, para o pazopanibe e sunitinibe foram € 32.365,00 e € 39.232,00, respectivamente. Os custos anuais associados à gestão de eventos adversos foram € 662,00 para pazopanibe e € 974,00 para sunitinibe. A diferença neste estudo está na estimativa da população, feita através de um modelo dinâmico de Markov.

Este trabalho apresenta algumas limitações. Diferentemente do que ocorre com outros tipos de câncer, o INCA não publica a estimativa de incidência e mortalidade do câncer renal²⁵. Na ausência de fonte de dados nacionais, a solução encontrada foi utilizar a Globocan¹² e projetar a estimativa de pacientes através de um modelo estático. Não se conhece tamanho, gravidade da doença e outras características dos pacientes que utilizam esses medicamentos, bem como o padrão de tratamento no país e atuação destes medicamentos no mercado nacional.

CONCLUSÃO

Nesta análise de impacto orçamentário, adicionar ao SUS e ao INCA o bevacizumabe associado ao IFN- α como tratamento de primeira linha do CCR, localmente avançado ou metastático apresentou-se mais oneroso comparado ao pazopanibe. Todavia, foi observado que os custos farmacológicos associados ao manejo dos eventos adversos foram menores.

Com o aumento da incidência de câncer na população brasileira e mundial, o investimento cada vez maior em terapias alvo molecular como principal estratégia das pesquisas que buscam esquemas terapêuticos mais eficazes e menos tóxicos no tratamento do câncer, os custos altíssimos dessas novas terapias e a atual crise financeira, utilizar a análise de impacto orçamentário torna-se fundamental para os profissionais de saúde gestores. Mais importante para os farmacêuticos gestores que, diante de uma nova terapia, precisam de subsídios para serem apresentados nas Comissões de Farmácia e Terapêutica de suas unidades de saúde, auxiliando o gestor da

unidade no planejamento financeiro para aquisição de medicamentos ou dispositivos de saúde e na indicação daquela mais favorável na previsão do orçamento.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a coordenação do programa de residência em Farmácia Hospitalar da Universidade Federal Fluminense pelo apoio na elaboração deste trabalho e ao Ministério de Saúde pela bolsa oferecida ao longo de sua realização.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HA, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *European Urology*. 2011; 60 (4): 615–21.
2. American Cancer Society. Kidney Cancer. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer.html>>. Acessado em 14 de agosto de 2019.
3. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*. 2015. p. 1–58. Disponível em: <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. Acessado em 14 de agosto de 2019.
4. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russel MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A literature review. *Cancer Treatment Reviews*. 2008; 34 (3): 193–205.
5. Rasmussen F. Metastatic renal cell cancer. *Cancer Imaging*. 2013; 13 (3): 374–80.
6. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *The Lancet*. 2009; 373 (9669): 1119–32.
7. Ather MH, Masood N, Siddiqui T. Current management of advanced and metastatic renal cell carcinoma. *Urology journal*. 2010; 7 (1): 1–9.
8. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em

Oncologia. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. p. 356: il

9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário - Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. Brasília: Ministério da Saúde/ Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il., 2014.

10. Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde (REBRATS). Planilha Brasileira de Impacto Orçamentário. Disponível em:<<http://rebrats.saude.gov.br/instrumentos-complementares?download=114:planilha-brasileira-de-impacto-orcamentario-de-tecnologias-da-saude>>. Acessado em 01 de novembro de 2018.

11. Clinical N, Guidelines P, Guidelines N. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). 2019. Kidney Cancer. Disponível em: <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf>. Acessado em 14 de agosto de 2019 .

12. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: Cancer J Clin. 2018; 68:394-424.

13. Sterberg CN, Hawkings RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. European Journal of Cancer. 2013; 49 (6): 1287–96.

14. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. The New England journal of medicine. 2007; 356 (2): 125–34.

15. Ministério da Saúde. Banco de Preços em Saúde. Disponível em: <<http://www.saude.gov.br/gestao-do-sus/economia-da-saude/banco-de-precos-em-saude>>. Acessado em 14 de agosto de 2019.

16. Datasus. 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>>. Acessado em 13 de agosto de 2019.
17. Banco Central do Brasil. Taxas de inflação. Disponível em: <<https://www.bcb.gov.br/pt-br/#!/home>>. Acessado em 8 jan. 2017.
18. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, et al. Prediction of Progression after Radical Nephrectomy for Patients with Clear Cell Renal Cell Carcinoma. A Stratification Tool for Prospective Clinical Trials. *Cancer*. 2003; April 1, 97(7): 1663-71.
19. Villa G, Hernández-Pastor LJ. Budget impact analysis of first-line treatment with pazopanib for advanced renal cell carcinoma in Spain. *BMC cancer*. 2013; 13 (1): 399.
20. Drugs.com. Votrient Prices, Coupons and Patient Assistance Programs. Disponível em: <<https://www.drugs.com/price-guide/votrient>>. Acessado 14 agosto de 2019.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Bevacizumab (primeira linha), sorafenib (primeira e segunda linha), sunitinib (segunda linha) e temsirolimus (primeira linha) para tratamento de carcinoma de células renais avançado e / ou metastático. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta178/chapter/3-The-technologies>>. Acessado em de 18 fevereiro de 2017.
22. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pazopanib para o tratamento de primeira linha do carcinoma de células renais avançado. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/TA215/chapter/2-The-technology>>. Acessado em 18 fevereiro de 2017.
23. Pepe C, Paladini L, Seldmayer C, Machado M. PCN59 Cost-Effectiveness of Pazopanib Versus Sunitinib and Bevacizumab Associated to Interferon Alpha As First Line Treatments for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Value in Health*. 2012; 15 (4): A218.
24. Mickisch G, Gore M, Escudier B, Procopio G, Walzer S, Nuijten M. Costs of

managing adverse events in the treatment of first-line metastatic renal cell carcinoma: bevacizumab in combination with interferon- α 2a compared with sunitinib. *British Journal of Cancer*. 2010; 102, 80 – 86.

25. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017. 128 p.: il. color.