

Sumário

1. Análise de Custo-Efetividade	2
1.1. Objetivo	2
1.2. Estrutura do Modelo	2
1.3. Custos	3
1.4. Utilidade	3
1.5. Análises de Sensibilidade	5
1.5.1. Análise de Sensibilidade Probabilística	5
1.5.2. Análise de Sensibilidade Determinística	5
1.6. Resultados	6
1.6.1. Resultados Determinísticos	6
1.6.2. Comparação indireta vs. enzalutamida	6
1.6.3. Resultados da análise de Sensibilidade	7
1.6.3.1. Probabilística	7
1.6.3.2. Determinística	8
1.7. Referências	9

1. Análise de Custo-Efetividade

1.1. Objetivo

O objetivo desta análise é calcular, na perspectiva da saúde suplementar brasileira, a custo-efetividade incremental da apalutamida comparada à ADT no tratamento de nmCRPC. Este comparador foi selecionado uma vez que esta é a terapia preconizada para pacientes nmCRPC segundo sociedades médicas (1,2), e a enzalutamida não faz parte das diretrizes de utilização da ANS para a indicação proposta (3).

Esta análise se justifica dada a superioridade clínica da apalutamida em relação à ADT previamente descrita na seção 7 – Evidências Clínicas (4,5). O principal desfecho analisado foi custo incremental (em R\$) por ano livre de metástase. Foram analisados também desfechos secundários como custo por ano de vida incremental e custo incremental por ano de vida ajustados à qualidade (AVAQ ou *QALY*).

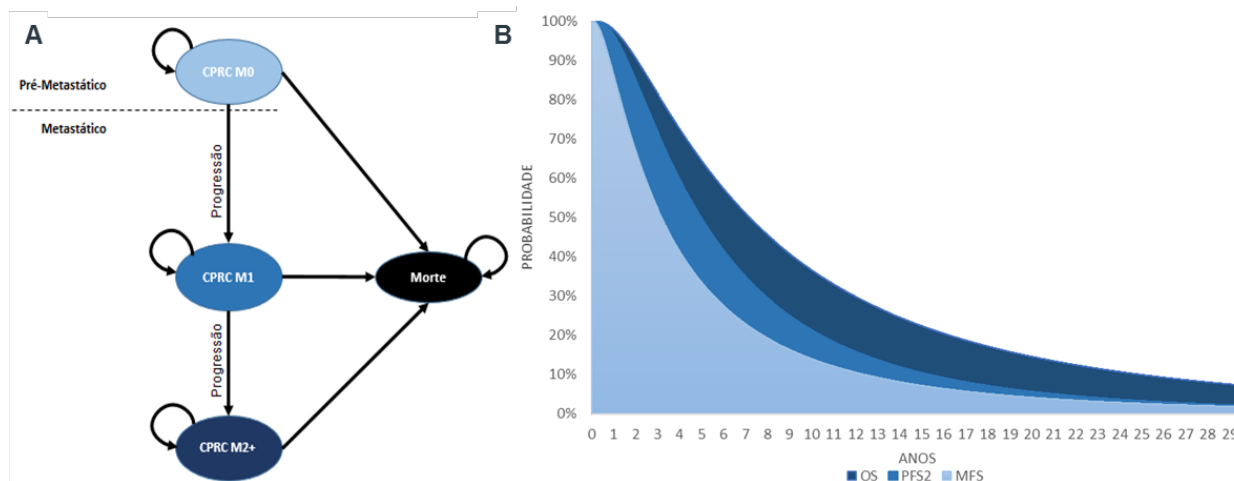
1.2. Estrutura do Modelo

O modelo de Markov foi baseado no método área sob a curva com quatro estados de transição conforme representado na Figura 1A. No modelo, os pacientes em nmCRPC podem permanecer neste estado, progredir ou morrer, da mesma forma que os pacientes em mCRPC. O tempo que os pacientes permanecem livre de metástase (nmCRPC) foi calculado de acordo com a área sob a curva de Kaplan-Meier de sobrevida livre de metástase (4). Considerando o mesmo racional, o tempo em segunda sobrevida livre de progressão (mCRPC) foi calculado usando a diferença entre a curva de SLM e SLP2, por fim, o tempo de tratamento em segunda linha metastática ou posteriores (mCRPC L2+) foi calculado como a diferença entre a curva de SLP2 e a curva de sobrevida global (Figura 1B).

O modelo simula custos e benefícios clínicos em 30 anos para uma coorte de 1000 pacientes de 66 anos (idade mediana de um paciente em tratamento para câncer de próstata na base de dados da Fundação Oncocentro de São Paulo)(6).

As curvas do modelo foram calculadas com base nos dados do estudo SPARTAN (4). As curvas foram extrapoladas de acordo com uma distribuição Lognormal.

Figura 1 – (A) Estrutura da cadeia de Markov utilizada no modelo. (B) Diagrama de curvas de sobrevida livre de metástase, segunda sobrevida livre de progressão e sobrevida global, destacando a área sob a curva ao longo do tempo



1.3. Custos

Este modelo considerou a utilização de custos diretos associados ao tratamento do medicamentoso do câncer de próstata resistente à castração. O custo das drogas utilizadas no tratamento teve como fonte o preço fábrica 18% publicado pela câmara de regulação do mercado de medicamentos (Tabela 1).

Tabela 1 - Custos considerados para o modelo de custo-efetividade e impacto orçamentário

Custos com Drogas	Custo	Fonte
Apalutamida	R\$ 10.738,91	CMED
Gosserrelina	R\$ 1.793,41	CMED
Prednisolona	R\$ 6,70	CMED
Abiraterona	R\$ 10.847,46	CMED
Enzalutamida	R\$ 10.738,91	CMED
Docetaxel	R\$ 811,49	CMED
Cabazitaxel	R\$ 17.201,18	CMED
Mitoxantrona	R\$ 1.258,35	CMED

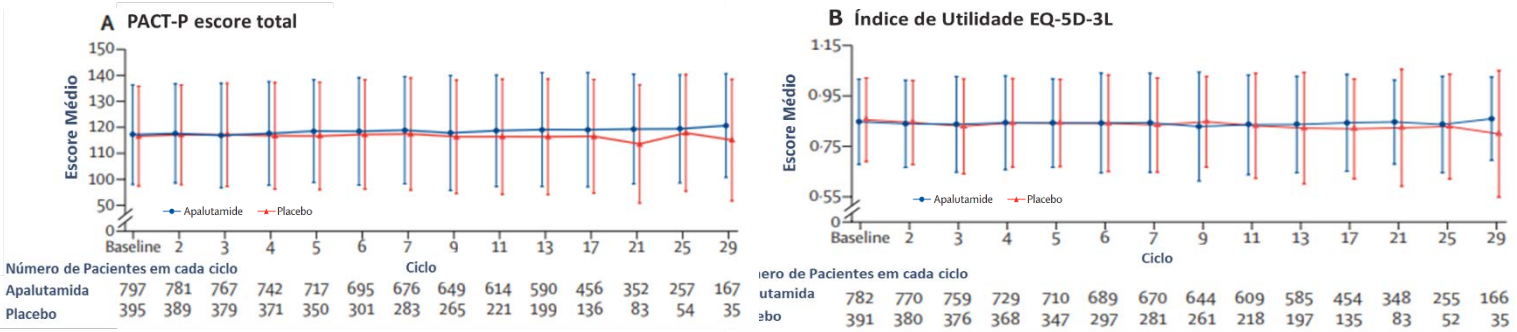
1.4. Utilidade

Durante o estudo SPARTAN, além de demonstrar que a apalutamida em combinação com ADT aumenta significativamente sobrevida livre de metástase, tempo para metástase e sobrevida livre de progressão, foram analisados também desfechos relacionados à qualidade de vida. Para tal, os pacientes randomizados no estudo foram submetidos ao questionário de avaliação funcional de terapia de câncer

– próstata (FACT-P) para avaliar a qualidade de vida, dores e sintomas relacionados ao câncer de próstata. Para avaliação da qualidade de vida geral, dor, mobilidade e capacidade de autocuidado utilizou-se o questionário EuroQol em cinco dimensões e três níveis (EQ-5D-3L)(7).

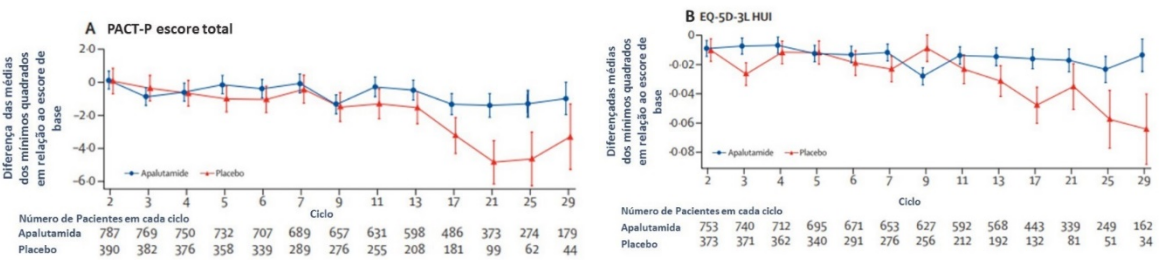
Em ambas as ferramentas utilizadas, os escores se mantiveram estáveis e as médias foram comparáveis às do tratamento com ADT + placebo. (Figura 2)

Figura 2 - Médias dos escores dos questionários EQ-5D-3L e FACT-P



Quando analisados as variações das médias dos mínimos quadrados em relação aos escores de base, o grupo com intervenção de apalutamida apresentou escores significativamente mais altos (Figura 3).

Figura 3 - Diferenças das médias dos quadrados mínimos em relação ao escore de base para EQ-D-3L e FACT-P



O índice de utilidade dos escores EQ-5D-3L no início de cada linha de terapia e cada intervenção foram calculados para as diferentes populações envolvidas no estudo (norte-americanos, britânicos, latino-americanos e australianos). Estes índices de utilidade para a população latino-americana (Tabela 2) foram utilizados no cenário padrão do modelo de custo efetividade por se aproximar mais da população brasileira.

Tabela 2 - Valores de utilidade no momento inicial do estudo e durante as diferentes terapias da linha de tratamento. Dados para a população latino-americana

Média do índice de utilidade (EQ-5D-3L)	População Latino-Americana
Inicial	0,840
Apalutamida + TPA (variação em relação ao índice inicial)	-0,010
Placebo + TPA (variação em relação ao índice inicial)	-0,017
mCRPC	0,803
mCRPC L2+	0,586

1.5. Análises de Sensibilidade

1.5.1. Análise de Sensibilidade Probabilística

Além dos resultados utilizando os dados apresentados, este estudo apresenta também resultados de análise de sensibilidade probabilística, onde os parâmetros do modelo que geram incerteza foram variados.

Nos parâmetros onde há descrição em literatura do intervalo de confiança ou faixa de variação, esses valores específicos foram variados na análise. Para os parâmetros sem descrição em literatura, tais como parâmetros de custos, os limites assumidos foram de 20% em acréscimo ou decréscimo do valor padrão. Para os parâmetros de custo de drogas foi utilizado o preço fábrica 18% disponibilizado pela CMED. Como o Preço Fábrica (PF) é o teto que pode ser praticado por um laboratório e/ou distribuidor, estes parâmetros variam somente no sentido do limite inferior, representando um potencial desconto praticado pelos fabricantes.

Para os parâmetros de custo, por se tratarem de parâmetros que variam somente entre valores positivos, foi considerado mais apropriado a utilização de distribuição gama. Para as probabilidades, por serem parâmetros que variam entre 0 e 1, foi assumida distribuição beta. Enquanto que para os demais parâmetros utilizou-se distribuição lognormal. A análise realizada executou 1.000 iterações, variando os parâmetros nas distribuições descritas.

1.5.2. Análise de Sensibilidade Determinística

Foi realizada também uma análise de sensibilidade determinística (univariada), à fim de avaliar quais os parâmetros eram mais sensíveis e que tinham maior impacto no resultado do modelo. Os limites assumidos seguem a mesma metodologia descrita para a análise de sensibilidade probabilística.

1.6. Resultados

1.6.1. Resultados Determinísticos

A partir do modelo com estrutura e parâmetros descritos, observou-se que o tratamento de nmCRPC com apalutamida + ADT é efetivo, com um custo incremental no horizonte temporal de 30 anos.

O custo incremental calculado da terapia com apalutamida foi de R\$ 369.482,82 por paciente, com ganho de 2,4 anos livres de metástase, resultado em uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) igual a 187.862,06 por ano livre de metástase. Os resultados de RCEI estão sumarizados na Tabela 3.

Tabela 3 - Sumário dos resultados de sobrevida livre de progressão, sobrevida global, AVAQ e custo por ano livre de metástase

Tratamento	Apalutamida + ADT	ADT	Incremental
Anos de vida por paciente	7,11	5,46	1,65
Anos livre de metástase por paciente	4,16	1,76	2,40
AVAQ	5,45	4,02	1,44
Custo por paciente no tempo horizonte de 30 anos	R\$ 966.665	R\$ 515.286	R\$ 451.378
Razão custo-efetividade (Anos livre de metástase) vs. TPA	R\$ 187.862,06/Ano livre de metástase		
Desfechos secundários:			
Razão custo-efetividade (Anos de vida ganhos - LYG) vs. TPA	R\$ 273.814,05/ Ano de vida ganho		
Razão custo-utilidade (anos de vida ajustados à qualidade - QALY) vs. TPA	R\$ 314.075,58/ Ano de vida ajustados à qualidade		

1.6.2. Comparação indireta vs. enzalutamida

Apesar de a enzalutamida não estar incorporada nas diretrizes de utilização da ANS para esta indicação, sua recente aprovação para nmCRPC combinada com o fato de que este medicamento já possui cobertura obrigatória para pacientes na fase metastática da doença, indica que este tratamento pode, no futuro, ser preconizado pela ANS na indicação de nmCRPC.

Portanto, ainda que atualmente a enzalutamida não seja um comparador direto na perspectiva da saúde suplementar brasileira, é apropriado analisar os dados disponíveis para indicar a relação entre custo e efetividade das duas drogas.

Recentemente, Chowdhury e cols. (2018) (8) realizaram uma comparação indireta ajustada por correspondência (MAIC) entre a apalutamida e a enzalutamida, se utilizando dos estudos clínicos SPARTAN e PROSPER como fonte de dados. Apesar

da análise determinística não apresentar diferença significativa entre os dois tratamentos, a análise probabilística mostra que a apalutamida tem 70,1% e 83,3% de probabilidade de ser mais efetiva que a enzalutamida nos desfechos sobrevida livre de progressão e sobrevida global, respectivamente (Tabela 4).

Tabela 4 - Resultados de eficácia (vs. enzalutamida) na forma de sobrevida global e sobrevida livre de metástase, utilizando comparação indireta ajustada por correspondência

Desfecho	SG	SLM
Hazard ratio (IC 95%) - vs.enzalutamida	0,77 (0,46-1,30)	0,92 (0,69-1,24)
Probabilidade de ser mais efetivo – vs. Enzalutamida	83,3%	70,1%

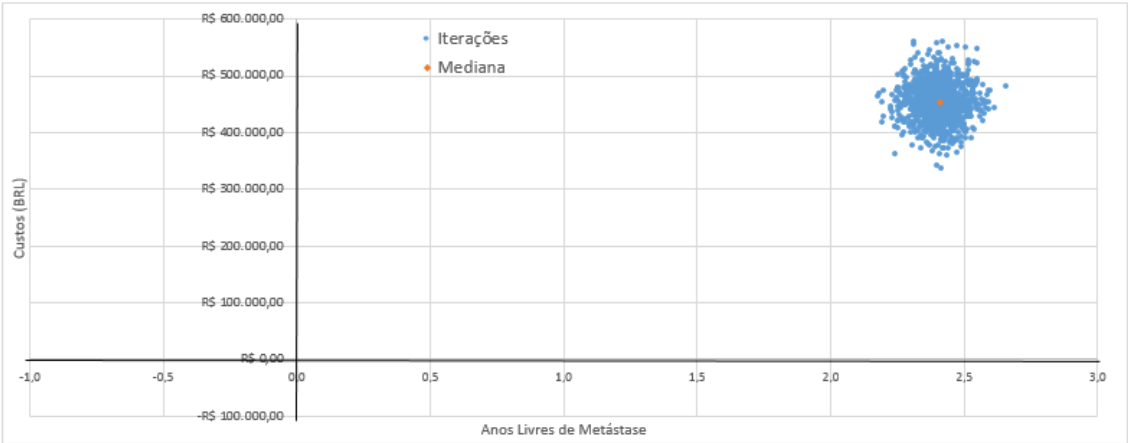
Uma vez que os tratamentos possuem custos equivalentes, esta comparação indireta sugere que a apalutamida pode ser uma alternativa mais efetiva à enzalutamida com os mesmos custos por paciente.

1.6.3. Resultados da análise de Sensibilidade

1.6.3.1. Probabilística

A análise de sensibilidade probabilística demonstra que mesmo considerando possíveis incertezas em relação aos parâmetros do modelo, os resultados das 1.000 iterações realizadas pelo modelo estão no quadrante de custo-efetividade para o desfecho de anos de vida livres de metástase, assegurando a robustez do modelo e dos parâmetros analisados. Observa-se que em 100% dos resultados, o ICER se manteve no mesmo quadrante, com efetividade incremental e positiva.

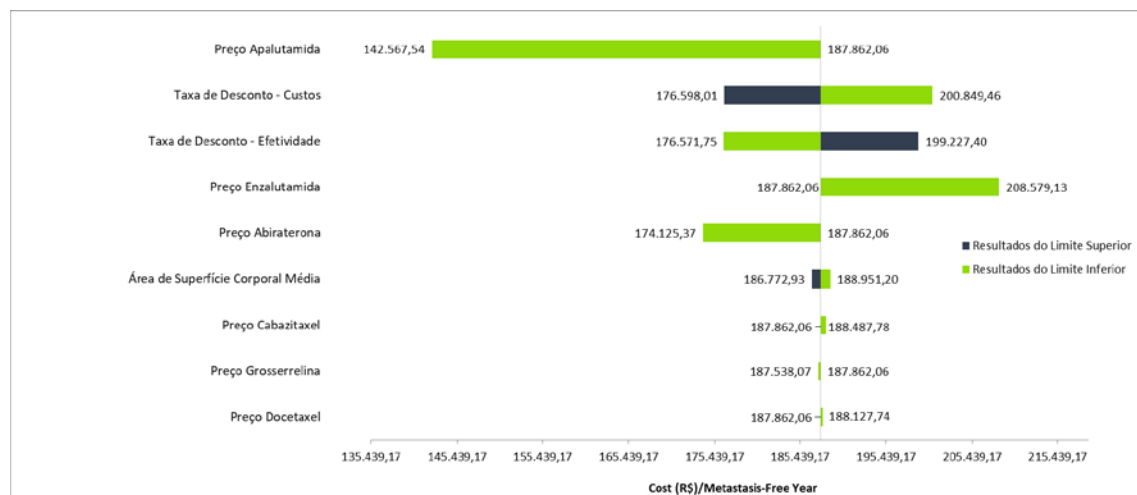
Figura 4 - Resultado da análise de sensibilidade probabilística do modelo de custo efetividade. Desfecho: custo por ano livre de metástase incremental



1.6.3.2. Determinística

O diagrama de Tornado apresenta simultaneamente e de forma gráfica, a análise de sensibilidade de vários parâmetros. Conforme pode ser visto, a RCEI se manteve robusta, sendo possível notar que a variável que causou maior impacto foi o preço da apalutamida. Quando este parâmetro foi inserido no modelo com valor mínimo (variação de -20%), apresentou uma RCEI de R\$142.567,54. Outros parâmetros que causaram impacto foram também as variações de -20% nos preços de enzalutamida (aumento da RCEI para R\$187.862,06) e da abiraterona (redução do RCEI para R\$ 174.125,37), seguidos da variação das taxas de desconto.

Figura 5 - Resultado da análise de sensibilidade determinística do modelo de custo efetividade. Desfecho: custo por ano livre de metástase incremental



1.7. Referências

1. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. Version 1.2018. 2018.
2. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, De Santis M, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of Relapsing, Metastatic, and Castration-Resistant Prostate Cancer. *Eur Urol*. 2017; 71(4):630–42.
3. Agência Nacional de Saúde Suplementar. ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE - ANEXO II [Internet]. 2018 [cited 2018 Dec 11]. Available from: http://www.ans.gov.br/images/stories/Participacao_da_sociedade/consultas_publicas/cp61/Anexo_II_DUT_Rol_2018_final_26.06.2017.pdf
4. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 12; 378(15):1408-1418.
5. Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, Berry WR, Shore ND, Liu G, et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *Eur Urol*. 2016 Dec; 70(6):963-970
6. Fundação Oncocentro de São Paulo. Registro Hospitalar de Câncer [Internet]. São Paulo; 2018. Available from: <http://www.fosp.saude.sp.gov.br/publicacoes/acessobancodados>
7. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Oct; 19(10):1404-1416.
8. Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik B, Uemura H, Joniau S, Pilon D, et al. Matching-adjusted indirect comparison of the efficacy of apalutamide and enzalutamide in the treatment of non-metastatic castration-resistant prostate cancer. In Barcelona, Spain; 2018.