

SUMÁRIO

- 1. Análise de Impacto Orçamentário 2
 - 1.1. Objetivo 2
 - 1.2. População..... 2
 - 1.3. Market Share 3
 - Cenário 1 - Apenas apalutamida é incorporada pelo ROL. 3
 - Cenário 2- Incorporação de Apalutamida e Enzalutamida no ROL 4
 - 1.4. Resultados 4
 - População elegível..... 4
 - Cenário 1- Apenas apalutamida é incorporada pelo ROL. 5
 - Cenário 2- Incorporação de Apalutamida e Enzalutamida no ROL 7
 - 1.5. Discussão..... 9
- 2. Conclusões 11
- 3. Referências 12

1. Análise de Impacto Orçamentário

1.1. Objetivo

Esta análise tem como objetivo avaliar o impacto financeiro (diferenças entre os gastos atuais e gastos futuros) da adição da apalutamida para pacientes de Câncer de próstata não-metastático resistente à castração (nmCRPC) ao rol de procedimentos e eventos em saúde e às diretrizes de utilização da ANS no ano de 2021. Esta análise foi realizada para um horizonte temporal de 5 anos sob a perspectiva da saúde suplementar brasileira.

1.2. População

A população utilizada como base para o cálculo do impacto orçamentário foi composta por fatores epidemiológicos da população elegível.

Como esta avaliação se dá na perspectiva da saúde suplementar, considerou-se somente a população coberta por esta rede no Brasil. Segundo os dados disponibilizados pela ANS com o propósito de dar suporte à análise de impacto orçamentário, a saúde suplementar brasileira conta com 47.118.974 beneficiários.

O observatório de câncer global (GLOBOCAN, 2012), estima em 2018 uma prevalência de 57,4 casos de câncer de próstata para cada 100.000 habitantes.

Em 2013, durante evento da sociedade americana de oncologia clínica (ASCO), Liede e cols.(1) publicaram um trabalho com estimativas de prevalência de nmCRPC em diversos países, incluindo o Brasil, entre os anos de 2013 e 2028. Para o Brasil foi estimada uma prevalência de 2% de pacientes nmCRPC dentro da população de câncer de próstata total, valor esse utilizado na análise. As taxas de prevalência estimadas nesta publicação variam entre 2% e 9% nos países analisados. Devido a esta amplitude, optou-se por utilizar estes valores como limite inferior e superior, respectivamente, da análise de sensibilidade.

O estudo SPARTAN foi realizado em pacientes com nmCRPC de alto risco (definido como pacientes que apresentam PSADT \leq 10 meses), desta forma, se faz necessário estimar o tamanho desta população para melhor retratar o cenário de adoção da apalutamida para a população elegível. Um estudo conduzido por Hernandez e cols (2015) (2) se utilizou de registros eletrônicos de 3.121 pacientes distribuídos em 193 centros dos EUA, e encontrou uma proporção de 65% dos pacientes de nmCRPC em status de alto risco, como definido pelo estudo SPARTAN, dado este utilizado na presente análise.

Outro trabalho recentemente publicado também utilizou registros eletrônicos para definir a proporção de pacientes em alto risco. Esta publicação estima 38,2% dos pacientes de nmCRPC em alto risco (3). Devido às incertezas deste parâmetro, ambas as publicações foram utilizadas na análise de sensibilidade univariada.

1.3. *Market Share*

À fim de realizar uma análise robusta avaliando as possíveis incertezas do modelo, dois diferentes cenários de *market share* foram construídos, a diferença entre estes cenários se baseou nas possibilidades de incorporação da apalutamida isoladamente ou concomitante à enzalutamida.

As participações de mercado foram estimadas levando em consideração não somente o tratamento para nmCRPC, mas também a sequência de primeira linha de mCRPC, de acordo com os dados dos estudos clínicos apresentados. Após a progressão de mCRPC, os pacientes do modelo entram em um estado absorvente que compõe todas as terapias disponíveis para segunda linha e posteriores (abiraterona, enzalutamida, docetaxel, cabazitaxel e cuidados paliativos), até atingirem à sobrevida global.

Cenário 1 - Apenas apalutamida é incorporada pelo ROL.

Este cenário se baseia na possibilidade da incorporação somente da apalutamida para nmCRPC, desconsiderando qualquer uso atual ou futuro da enzalutamida para esta indicação. Portanto, a participação de mercado da apalutamida é crescente em decorrência do tempo e impacta a participação do tratamento de ADT para nmCRPC, reduzindo-a ao longo do tempo. As sequências e suas respectivas participações de mercado foram estimadas de acordo com a **Tabela 1**.

Tabela 1 - Participação de mercado de cada sequência de tratamento no cenário 1

ANS sem Apalutamida	nmCRPC	mCRPC	Participação 2021	Participação 2022 em diante
	TPA	Enzalutamida	50%	50%
	TPA	Abiraterona	50%	50%
ANS com Apalutamida				
	Apalutamida	Enzalutamida	45%	50%
	Apalutamida	Abiraterona	45%	50%
	TPA	Enzalutamida	5%	0%
	TPA	Abiraterona	5%	0%

TPA - Terapia de Privação Androgênica

Cenário 2- Incorporação de Apalutamida e Enzalutamida no ROL

Uma vez que a enzalutamida já está presente nas diretrizes de utilização da ANS, e recentemente obteve registro concedido para a indicação de nmCRPC, optou-se por avaliar um cenário onde ambas as drogas seriam incorporadas às diretrizes com esta indicação. Uma vez que as operadoras têm autonomia para cobertura de drogas não preconizadas no rol, este cenário considera uma estimativa de gastos mais aproximada do praticado, não se limitando às diretrizes de utilização somente (4).

Tabela 2 - Participação de mercado de cada sequência de tratamento no cenário 2

	nmCRPC	mCRPC	Participação 2021	Participação 2022 em diante
ANS sem Apalutamida				
	TPA	Enzalutamida	10%	10%
	TPA	Abiraterona	10%	10%
	Enzalutamida	Abiraterona	80%	80%
ANS com Apalutamida				
	Apalutamida	Enzalutamida	25%	25%
	Apalutamida	Abiraterona	25%	30%
	Enzalutamida	Abiraterona	45%	45%
	TPA	Abiraterona	5%	0%

TPA - Terapia de Privação Androgênica

1.4. Resultados

População elegível

Para o cálculo da população elegível, foram utilizados os parâmetros descritos no item 1.2.

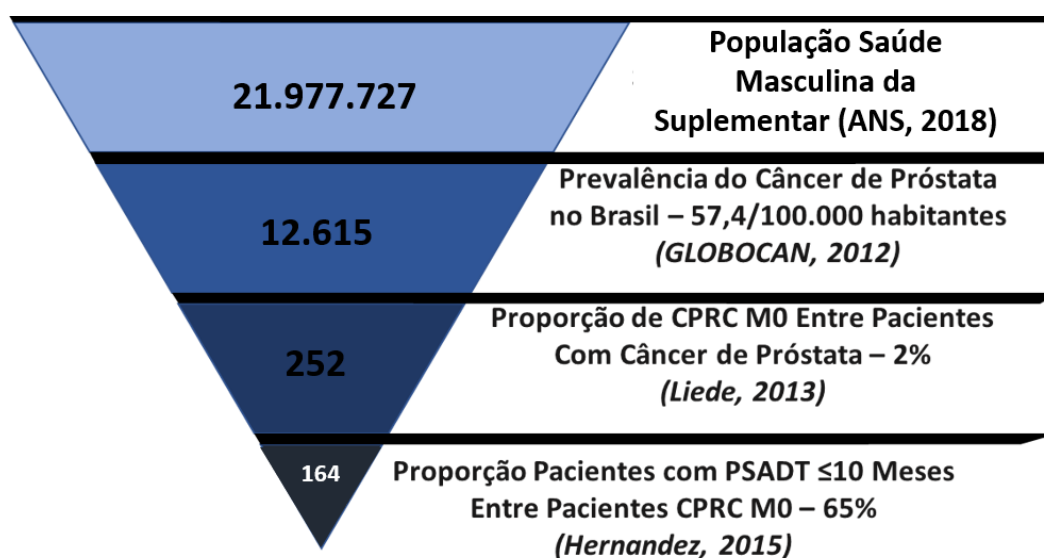
Conforme estabelecido pela ANS, foram utilizados os dados de número de beneficiários fornecidos pela agência.

Destes, segundo a avaliação epidemiológica do GLOBOCAN, estima-se que o total de 12.615 desenvolverão câncer de próstata.

O estudo desenvolvido por Liede e cols.(1) estimou a prevalência de nmCRPC em pacientes com câncer de próstata no Brasil. De acordo com essa estimativa, 252 pacientes se encaixam neste e em todos os requisitos anteriores.

Dentre os 252 pacientes com nmCRPC, somente 65% estão no grupo de alto risco (definido por PSADT \leq 10 meses) e são elegíveis ao tratamento com apalutamida (10). Portanto estima-se que no ano de 2021, 164 pessoas serão elegíveis ao tratamento do nmCRPC com apalutamida no sistema de saúde suplementar. A Figura 1 sumariza as populações e taxas utilizadas para o caso base desta análise.

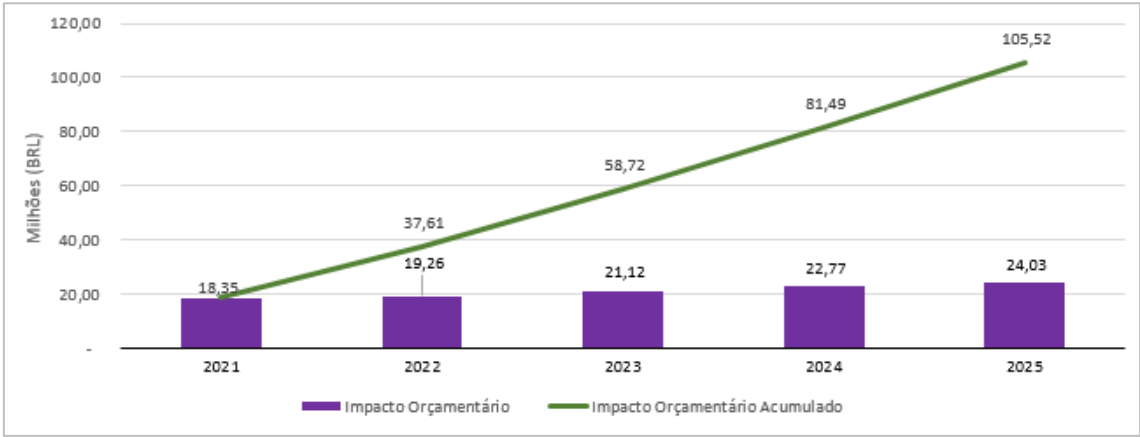
Figura 1 - Fluxograma e filtros utilizados para definir o tamanho da população elegível no Brasil sob perspectiva da saúde suplementar



Cenário 1- Apenas apalutamida é incorporada pelo ROL.

Levando em consideração os parâmetros de custo por terapia expostos na análise de custo-efetividade, os parâmetros populacionais, os dados epidemiológicos e a projeção de participação de mercado apresentados acima, o impacto orçamentário acumulado em 5 anos para as operadoras de saúde reguladas pela ANS seria de aproximadamente R\$ 105,5 milhões, o que representa um gasto médio de R\$ 21,10 milhões por ano.

Figura 2 -Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos para o cenário 1



Quando analisado da perspectiva de impacto orçamentário médio por beneficiário, percebe-se que o impacto ao longo de 5 anos é baixo (Tabela 3).

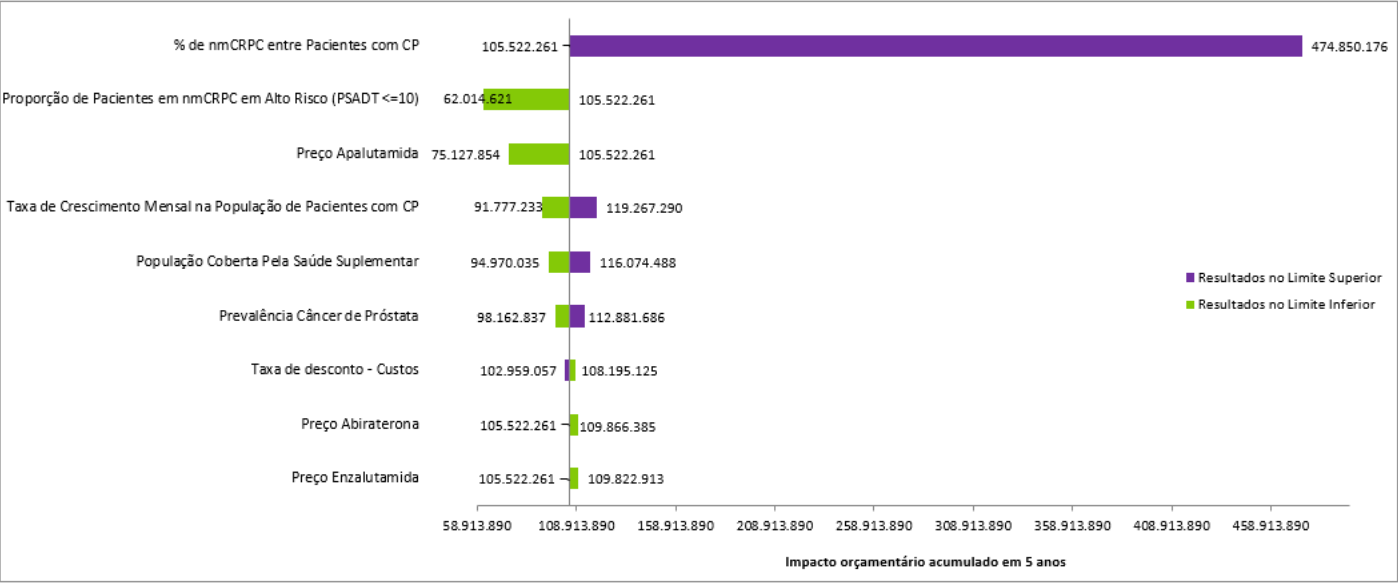
Tabela 3 - Impacto orçamentário total e impacto por beneficiário sob cobertura da saúde suplementar

ANS por beneficiário	2021	2022	2023	2024	2025
Impacto por Beneficiário Anual	R\$ 0,42	R\$ 0,44	R\$ 0,48	R\$ 0,52	R\$ 0,55
Impacto por Beneficiário Acumulado	R\$ 0,42	R\$ 0,86	R\$ 1,34	R\$ 1,85	R\$ 2,40

A análise de sensibilidade univariada demonstra que os parâmetros mais sensíveis que geram incerteza no modelo estão relacionados com a epidemiologia do câncer de próstata, nmCRPC e proporção de pacientes dentro do grupo de alto risco (Figura 3). Os estudos realizados até agora demonstram que a taxa de pacientes com nmCRPC está entre 2 e 3%, longes da taxa australiana de 9%, considerada o limite superior nesta análise.

Considerando o cenário de limite superior desta análise, o impacto orçamentário por beneficiário seria R\$4,32 por ano, enquanto o cenário de limite inferior estima impacto de R\$0,56 por beneficiário por ano durante os 5 primeiros anos de incorporação.

Figura 3 - Análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário no cenário 1



Cenário 2- Incorporação de Apalutamida e Enzalutamida no ROL

Neste cenário, devido a presença de tratamentos utilizando a enzalutamida, mesmo sem a inclusão da apalutamida ao rol de procedimentos, o impacto orçamentário é mais baixo que no cenário anterior, chegando a quase R\$ 15,9 milhões em 5 anos, o que representa uma média de R\$ 3,17 milhões anuais (Figura 4).

Figura 4 - Impacto orçamentário anual e acumulado em 5 anos para o cenário 2

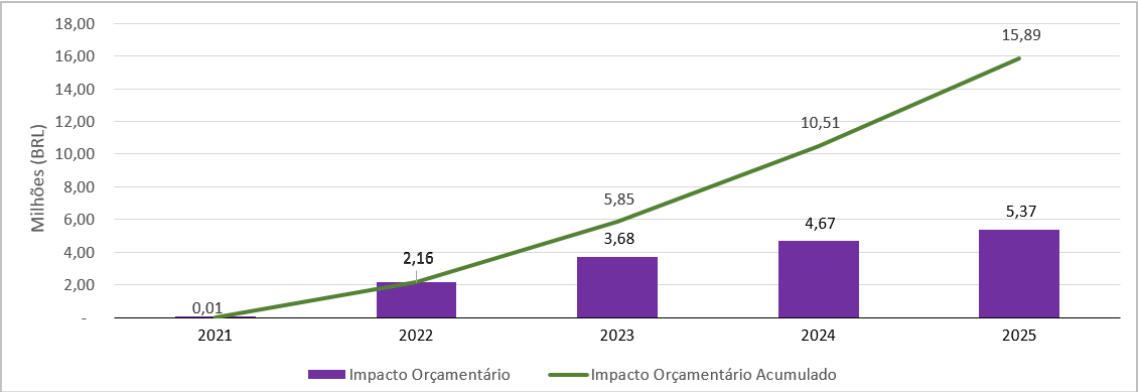
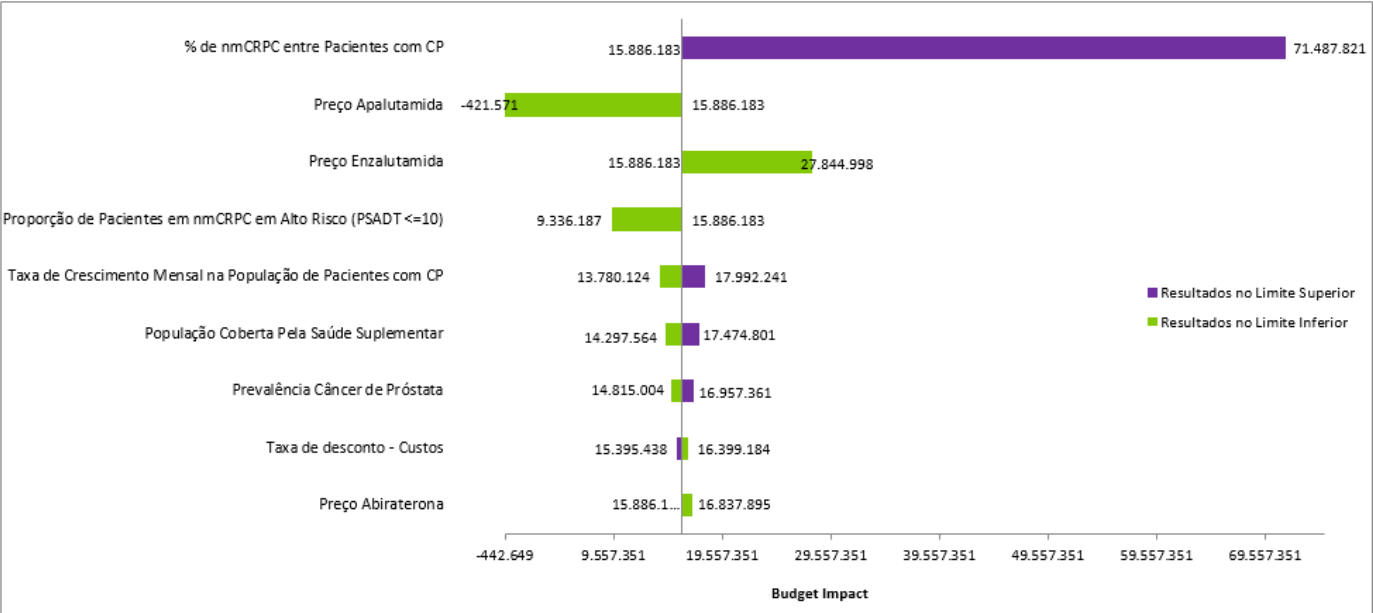


Tabela 4 - Impacto orçamentário total e impacto por beneficiário sob cobertura da saúde suplementar no cenário 2

ANS por beneficiário	2021	2022	2023	2024	2025
Impacto por Beneficiário Anual	< R\$ 0,01	R\$ 0,05	R\$ 0,08	R\$ 0,11	R\$ 0,12
Impacto por Beneficiário Acumulado	< R\$ 0,01	R\$ 0,05	R\$ 0,13	R\$ 0,24	R\$ 0,36

Neste cenário, a análise de sensibilidade univariada demonstra que no cenário de limite inferior para o preço de apalutamida (20% de desconto), a incorporação gera economia ao sistema de saúde suplementar, totalizando R\$ 421 mil em 5 anos (Figura 5).

Figura 5 - Análise de sensibilidade univariada para o impacto orçamentário no cenário 2



1.5. Discussão

De acordo com a portaria nº 199 de 30 de Janeiro de 2014, artigo 3º, do Ministério da Saúde, uma doença rara é definida por aquela que afeta até 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos (5). Em uma revisão global das definições estabelecidas para caracterizar uma doença rara, 58% das definições globais considerou como doença rara aquela com média de 40 casos a cada 100.000 habitantes (5). Conforme discutido na sessão 1.4., figura 1, estimam-se 164 pacientes nmCRPC de alto risco para o Sistema Suplementar de Saúde, uma média inferior que 1 paciente a cada 100.000 indivíduos, ou seja, uma população que se enquadra como perfil de doença rara, seja pela definição do Ministério da Saúde (5), ou definições exteriores (6).

A avaliação do valor de uma nova tecnologia voltada para uma doença rara através do método de custo-efetividade não é clara. Os limites da razão de custo efetividade incremental tendem a exceder os valores aceitáveis para estes casos. Uma das razões para esta dificuldade na avaliação de tecnologias para doenças raras está na ausência de tratamentos alternativos como opções comparativas (6).

Este é o cenário de apalutamida. Adota-se como comparador o ADT (7), terapia com o objetivo de castrar o paciente (8), mesmo que a população elegível de apalutamida já seja resistente à castração. Ademais, apalutamida têm uso concomitante com ADT(7), não sendo ADT então um substituto à apalutamida. Por fim, na revisão de literatura realizada, não foram encontrados estudos clínicos de fase III publicados que comprovem a eficácia e segurança de ADTs para o tratamento de nmCRPC. Apesar deste cenário, na ausência de outros tratamentos disponíveis no Sistema Suplementar de Saúde, o ADT é utilizado como comparador na análise de custo-efetividade.

Estabelecendo-se ADT como comparador, na ausência de outras terapias disponíveis no Sistema Suplementar de Saúde, o resultado da análise de custo-efetividade apresenta valores por desfecho altos (R\$ 187.862,06 / anos livres de metástase). Apesar de ser uma terapia de alto custo, por ter uma população elegível ao tratamento restrita e sendo caracterizada por uma população de doença rara (50), o impacto orçamentário não é superior que outras terapias já disponíveis no Sistema Suplementar de Saúde.

Crizotinibe, por exemplo, foi incluído no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde de 2018 com DUT para o tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado positivo para quinase de linfoma anaplásico (9). Para esta população crizotinibe representa um impacto orçamentário na perspectiva do

Sistema Suplementar de Saúde de R\$ 111,6 milhões em cinco anos (10). O cenário mais realista do impacto orçamentário de apalutamida apresentado na sessão 1.4., que considera a entrada tanto de apalutamida quanto enzalutamida para a indicação de nmCRPC, apresenta impacto um pouco menor que R\$ 15,9 milhões em cinco anos, valor aproximadamente 85% inferior que o impacto apresentado por crizotinibe. Considerando o cenário de possível inclusão de apenas apalutamida no rol de procedimentos com DUT para nmCRPC de alto risco, cenário 1 discutido na sessão 1.4. e que representa uma situação menos provável, o impacto estimado é de R\$ 105,5 milhões em cinco anos, valor ainda assim inferior à estimativa de impacto orçamentário apresentado por crizotinibe.

Assim como apresentado na seção 3.2., existem evidências de que a progressão para o estágio metastático do câncer de próstata pode representar um custo incremental significativo para o sistema de saúde (27–31). Como apalutamida traz ganhos significativos para a postergação da metástase, a sua inclusão apresenta grandes chances de postergar uma fase mais custosa do câncer de próstata (11-15), diluindo assim os custos globais da doença.

Como os dados disponíveis não são aplicáveis para a perspectiva da avaliação apresentada, optou-se por realizar uma análise mais conservadora, que reflete a realidade do sistema de saúde suplementar brasileiro, diminuindo incertezas do modelo.

2. Conclusões

A população nmCRPC com PSADT ≤ 10 meses é uma população em alto risco para o desenvolvimento de metástases (7). Ao progredir para a metástase o paciente com câncer de próstata têm piores expectativas de sobrevida (16), pode apresentar sintomas graves e severos (17-19), tem pioras significativas na qualidade de vida (20), apresenta maior necessidade de recursos médicos(12) e apresenta maiores custos (11-15).

Não existem terapias incluídas no ROL de procedimentos da Saúde Suplementar Brasileira que comprovem ganhos significativos de eficácia e segurança para a população nmCRPC de alto risco. Na ausência de terapias, a recomendação é o uso contínuo com ADT, mesmo o paciente já estando resistente à castração (21). Além da escassez de alternativas terapêuticas que tragam um controle efetivo da doença, é importante ressaltar que a progressão da doença para a fase metastática traz um panorama sintomático significativo para a vida do paciente e, por consequência, para a família. Dores, fraturas, cirurgias, ansiedade, entre outros sintomas são somados à realidade de um paciente que cada vez mais tem sua mobilidade e capacidade de autocuidado prejudicadas (22), se tornando assim em grande parte improdutivos e dependentes.

Apalutamida comprovou ganhos significativos de postergação de metástase através do estudo de fase III, Spartan. Comparada ao grupo placebo, apalutamida teve ganho de sobrevida livre de metástase superior à 2 anos (7), mantendo a qualidade de vida do paciente (20) e postergando a fase mais crítica da doença e debilitante para o paciente (22).

Apesar de ser uma terapia de alto custo, pelo número de pacientes elegíveis na perspectiva do Sistema Suplementar de Saúde (1 / 100.000 indivíduos), apalutamida parece não representar um impacto orçamentário superior que outras terapias já incluídas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, como exemplo mais recentemente de Crizotinibe (10).

Pelas evidências apresentadas neste documento, faz-se necessária a incorporação de apalutamida como opção terapêutica para nmCRPC de alto risco no Sistema Suplementar de Saúde.

3. Referências

1. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol*. 2013;1):S250–1.
2. Hernandez RK, Cetin K, Pirolli M, Quigley J, Quach D, Smith P, et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. *Can J Urol*. 2015 Aug;22(4):7858-64.
3. Saad F, Mehra M, Small EJ, Lawson J, Dasgupta A, Hadaschik BA, et al. A Population-based study of the association of prostate-specific antigen doubling time (psadt) with metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) patients (PTS). *J Urol [Internet]*. 2018 Apr 1 [cited 2018 Dec 11];199(4):e229.
4. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo ACL, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: Epidemiology and screening. *Int Braz J Urol*. 2016;42(6):1081–90.
5. Ministério da Saúde do Brasil. Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras. Portaria 199/2014, 30 de janeiro de 2014. Ministério da Saúde, Brasil. 2014.
6. Nestler-Parr S, Korchagina D, Toumi M, Pashos CL, Blanchette C, Molsen E, et al. Challenges in Research and Health Technology Assessment of Rare Disease Technologies: Report of the ISPOR Rare Disease Special Interest Group. *Value Heal J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. 2018 May;21(5):493–500.
7. 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.
8. NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Prostate Cancer. Version 1.2018. 2018.

9. 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
10. Alexandre RF, Squiassi HB, Santana CF. Análise De Impacto Orçamentário Do Crizotinibe No Tratamento Do Câncer De Pulmão Não Pequenas Células Avançado Alk-Positivo Sob a Perspectiva Do Sistema Privado De Saúde Brasileiro. Value Heal [Internet]. 2017 Oct 1;20(9):A873. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jval.2017.08.2566>
11. Krahm MD, Bremner KE, Zagorski B, Alibhai SMH, Chen W, Tomlinson G, et al. Health Care Costs for State Transition Models in Prostate Cancer. Med Decis Mak. 2014 Apr;34(3):366–78.
12. Li TT, Shore ND, Mehra M, Todd MB, Saadi R, Leblay G, et al. Impact of subsequent metastases on costs and medical resource use for prostate cancer patients initially diagnosed with localized disease. Cancer. 2017 Sep 15;123(18):3591-3601.
13. McKay R, Haider B, Duh MS, Valderrama A, Nakabayashi M, Fiorillo M, et al. Impact of symptomatic skeletal events on health-care resource utilization and quality of life among patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2017 Sep;20(3):276–82.
14. Hagiwara M, Delea TE, Saville MW, Chung K. Healthcare utilization and costs associated with skeletal-related events in prostate cancer patients with bone metastases. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2013 Mar;16(1):23–7.
15. Asano EW, Soo H, Kim J, Carvalho Del Aguila M, Navarro S, Fernandes RA. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro Prostate cancer with bone metastasis: budget impact to the Brazilian Private Healthcare System. J

Bras Econ Saúde. 2018;10(2):157–64.

16. Noone A, Howlader N, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015 [Internet]. Bethesda, MD; 2018. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2015/results_merged/topic_survival.pdf.
17. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, Sauter G, Moch H, Willi N, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol. 2000 May;31(5):578–83.
18. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyian S, Venner P, Lacombe L, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst. 2004 Jun;96(11):879–82.
19. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. 1997 Oct;80(8 Suppl):1588–94.
20. 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;
21. Sasse AD, Wiermann EG, Herchenhorn D, Bastos DA, Schutz FA, Maluf FC, et al. First Brazilian consensus of advanced prostate cancer: Recommendations for clinical practice. Int Braz J Urol. 2017;43(3):407–15.
22. Fujimura T, Takahashi S, Kume H, Takeuchi T, Kitamura T, Homma Y. Cancer-related pain and quality of life in prostate cancer patients: assessment using the Functional Assessment of Prostate Cancer Therapy. Int J Urol. 2009;16(5):522–5.

