



Dossiê de Evidências Clínicas e Econômicas

Apalutamida (Erleada®) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de desenvolvimento de metástase

Desenvolvido por: Janssen-Cilag Farmacêutica

Submetido para: Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS)

Submetido em: 03 de Abril de 2019

SUMÁRIO

5	RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS	5
6	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS	6
6.1	Análise de custo-efetividade	6
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	21
	ANEXO	23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Recomendações de agências de ATS	5
Tabela 2. Valores de AIC e BIC	9
Tabela 3. <i>Hazard Ratios</i> de apalutamida vs. ADT	9
Tabela 4. Posologia das terapias utilizadas	10
Tabela 5. Custo com medicamentos - SLM	10
Tabela 6. Custo unitário de consulta e exames médicos	10
Tabela 7. Custo de consulta e exames médicos – SLM - Apalutamida	11
Tabela 8. Custo de consulta e exames médicos – SLM - ADT	11
Tabela 9. Custo por paciente com metástase óssea – Asano <i>et al.</i> (2018) – Progressão 1ª linha	12
Tabela 10. Proporção de pacientes com metástase óssea e custo por ciclo – Progressão 1ª linha	12
Tabela 11. Participação de mercado após progressão	12
Tabela 12. Custo por ciclo por tratamento utilizado	12
Tabela 13. Custo de consulta e exames médicos – Progressão 1ª linha – Enzalutamida/Abiraterona	13
Tabela 14. Custo por ciclo para progressão 1ª linha	13
Tabela 15. Custo por paciente com metástase óssea – Asano <i>et al.</i> (2018) – Progressão 2ª linha	13
Tabela 16. Proporção de pacientes com metástase óssea e custo por ciclo – Progressão 2ª linha	14
Tabela 17. Custo de medicamento em progressão 2ª linha	14
Tabela 18. Custos de administração	14
Tabela 19. Custo de consulta e exames médicos – Progressão 2ª linha - Docetaxel ..	14
Tabela 20. Proporção de pacientes com outros tipos de metástase e custo por ciclo – Progressão 2ª linha	15
Tabela 21. Custo total por ciclo por estado de transição	15
Tabela 22. Desfechos e custos	15
Tabela 23. RCEI para AVG e SLM	16
Tabela 24. Parâmetros variados na DSA – Custo-efetividade	16
Tabela 25. Resultados mínimos e máximos de RCEI de SLM (base R\$ 89.952,22) ...	17
Tabela 26. Custos com administração intravenosa	23
Tabela 27. Custos de administração com port-a-cath®	24

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura do modelo econômico.....	7
Figura 2. Gráfico tornado – DSA – custo-efetividade	19
Figura 3. Plano de custo-efetividade	20
Figura 4. Curva de aceitabilidade.....	20

5 RECOMENDAÇÕES DE AGÊNCIAS DE ATS

As conclusões das agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) que avaliaram a incorporação da apalutamida para o tratamento de nmCPRC até o momento estão descritas abaixo:

Tabela 1. Recomendações de agências de ATS

Agência	Tecnologia	Indicação	Recomendação
NICE	apalutamida	nmCPRC	Em processo de avaliação (1)
NICE	enzalutamida	nmCPRC	Em processo de avaliação (2)
pCODR	apalutamida	nmCPRC	Recomendação positiva mediante a negociação de preço (3)
pCODR	enzalutamida	nmCPRC	Recomendação positiva mediante a negociação de preço (3)

National Institute for Health and Care Excellence ICER: *Institute for Clinical and Economic Review*; pCODR: pan-Canadian Oncology Drug Review

6 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Análise de custo-efetividade

6.1.1 Objetivo

Avaliar a relação de custo por unidade de eficácia (custo-efetividade) de apalutamida (Erleada®) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração em alto risco de desenvolvimento de metástase.

6.1.2 Metodologia

6.1.2.1 População alvo

Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração em alto risco de desenvolvimento de metástase.

6.1.2.2 Horizonte temporal

Tendo em vista que os pacientes com câncer de próstata têm em média 70 anos, um horizonte temporal de 10 anos foi utilizado como caso base para o modelo. É possível alterar o horizonte para 5 anos caso necessário.

6.1.2.3 Perspectiva da análise

A perspectiva adotada foi a do sistema suplementar de saúde brasileiro, na qual foram incluídos os custos diretos cobertos pelo ROL de procedimentos da ANS.

6.1.2.4 Intervenção e comparador

A intervenção do modelo é a combinação de apalutamida com ADT (goserrelina). O comparador é monoterapia com ADT. É possível alterar a intervenção no modelo para enzalutamida em combinação com ADT.

6.1.2.5 Desconto

Uma taxa de desconto anual de 5% foi aplicada para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde (4).

6.1.2.6 Desfechos

O desfecho principal utilizado no modelo de custo-efetividade foi SLM. O desfecho secundário foi o de anos de vida ganho (AVG). Os custos diretos considerados

no modelo foram aqueles cobertos pelo ROL da ANS, tais como custos de tratamento com as terapias selecionadas, visitas médicas e procedimentos. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, conforme preconizado pelas diretrizes para elaboração de avaliações econômicas em saúde publicadas pelo Ministério da Saúde (4). O resultado foi obtido através da razão de resposta pelo custo anual de tratamento.

A diferença de efetividade entre intervenção e comparador foi definida através da equação de razão de custo-efetividade incremental (RCEI, sigla em inglês ICER) descrita abaixo:

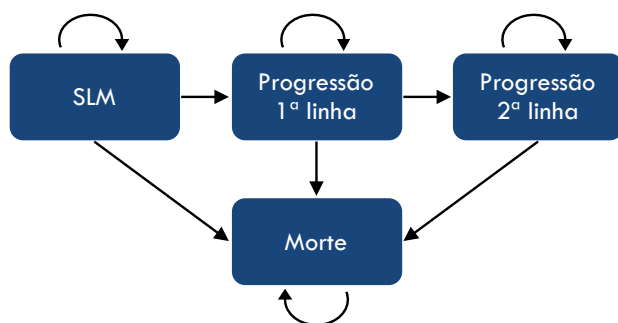
$$RCEI = \frac{CUSTO_{apa+ADT} - CUSTO_{ADT}}{Efetividade_{apa+ADT} - Efetividade_{ADT}}$$

apa: apalutamida; ADT: terapia de privação androgênica, do inglês *Androgen Deprivation Therapy*

6.1.2.7 Estrutura do modelo

A metodologia utilizada neste modelo foi a de sobrevida de partição (*partitioned survival*) (Figura 1). Assim como um modelo de Markov, o *partitioned survival* usa uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um determinado período de tempo. Porém, ao contrário do modelo de Markov, que utiliza probabilidades de transição entre os estados, o *partitioned survival* estima a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevida. Geralmente usado para modelos em oncologia, as curvas de sobrevida dos estudos clínicos podem ser usadas e extrapoladas para criar as estimativas do número de pacientes em cada estado de saúde a cada ciclo do modelo (5).

Figura 1. Estrutura do modelo econômico



SLM: sobrevida livre de progressão

Todos os pacientes iniciam o modelo no estado de SLM podendo evoluir para o estado de progressão em 1ª linha, onde é utilizada a terapia com abiraterona ou enzalutamida. Após progressão pode evoluir para o estado de progressão 2ª linha onde

é tratado com docetaxel por 10 ciclos. Para todos os estados existe uma probabilidade de o paciente transitar para o estado de morte (6–9).

6.1.2.8 Mensuração de parâmetros

Os dados de eficácia foram obtidos através dos resultados do estudo SPARTAN. Os dados de uso de recursos foram retirados de um painel com 15 especialistas nacionais. Um questionário com diferentes recursos em saúde foi enviado para cada especialista e solicitado que estimassem a frequência de utilização e a proporção de pacientes para cada recurso, de acordo com sua prática clínica. Os recursos estimados foram: visita médica, tomografia computadorizada, densitometria óssea, ressonância magnética, ecocardiograma, ultrassonografia e wPSA. O cálculo da quantidade de cada recurso foi ajustado pela duração do ciclo do modelo (30,42 dias) e pela proporção de pacientes que utilizam cada recurso. A pesquisa foi liberada para os demais participantes pelo Dr. Stephen Stefani, médico oncologista, consultor de mais de 100 planos de saúde no Brasil.

Os custos foram calculados utilizando como referência a tabela CMED de janeiro de 2019, SIMPRO de 2018, D-TISS de 2018 e CBHPM de 2016.

6.1.2.9 Parâmetros clínicos

Os parâmetros clínicos utilizados no modelo foram retirados do estudo SPARTAN, que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da utilização da apalutamida (Erleada®) em pacientes com câncer de próstata não metastático resistentes à castração de alto risco. Os parâmetros retirados do estudo clínico e utilizados foram as curvas de SG, SLM e sobrevida livre de progressão 2 (SLP2).

6.1.2.10 Dados de eficácia

Os dados das três curvas de sobrevida do estudo SPARTAN foram utilizados para calcular o número de pacientes em cada estado de saúde por ciclo (10). Para tanto houve a necessidade de extrapolar os dados das curvas para que fossem representativos de todo o horizonte temporal proposto.

As curvas de sobrevida de apalutamida do estudo SPARTAN foram extrapoladas através das funções exponencial, *weibull*, log-normal e log-logística. Para determinar qual curva seria a mais apropriada foi utilizado o critério de valor mínimo de AIC e BIC (*Akaike information criterion* [AIC]; *Bayesian information criterion* [BIC]) (Tabela 2)

Tabela 2. Valores de AIC e BIC

Função	AIC	BIC
SLM		
Exponencial	1940,62	1945,31
Weibull	1914,12	1918,81
Log-normal	<u>1905,53</u>	<u>1914,91</u>
Log-logística	1912,40	1921,78
SG		
Exponencial	780,08	784,77
Weibull	<u>741,29</u>	<u>745,98</u>
Log-normal	743,12	752,48
Log-logística	743,20	752,57
SLP2		
Exponencial	1044,94	1049,62
Weibull	1026,27	1035,63
Log-normal	<u>1022,47</u>	<u>1031,83</u>
Log-logística	1026,51	1035,87

AIC: Akaike information criterion; BIC: Bayesian information criterion; SLP2: sobrevida livre de progressão 2

Os menores valores de AIC e BIC estão destacados na tabela acima. Portanto as funções de extrapolação utilizadas foram log-normal para SLM, *weibull* para SG e log-normal para SLP2.

Para determinação das curvas do comparador (ADT) foram utilizados os valores de *Hazard Ratio* (HR) de apalutamida vs. ADT de cada curva (Tabela 3)

Tabela 3. Hazard Ratios de apalutamida vs. ADT

Curva	HR vs ADT	Fonte
SLM	0,28	SPARTAN
SG	0,70	SPARTAN
SLP2	0,49	SPARTAN

SLM: SG: SLP2:

A taxa de mortalidade dos pacientes foi representada no modelo através das curvas de sobrevida global retiradas do estudo SPARTAN (10). Da mesma forma que a mortalidade, os dados de anos de vida ganho e sobrevida livre de metástase foram capturados através das curvas do estudo SPARTAN (10).

6.1.2.11 Uso de recursos

Os medicamentos e as posologias utilizadas no modelo estão apresentadas na Tabela 4.

Tabela 4. Posologia das terapias utilizadas

Medicamento	Posologia	Fonte
Apalutamida	240mg/dia	Bula
Enzalutamida	160mg/dia	Bula
Gosserrelina	10,8mg a cada 12 semanas	Bula
Abiraterona	1000mg/d	Bula
Docetaxel	75mg/m ² a cada 21 dias (por 10 ciclos)	SBOC 2012
Prednisona +	Abiraterona: 5mg 2x/dia; Docetaxel: 5mg/dia	-

Os custos foram separados para cada estado de transição do modelo: SLM, progressão 1ª linha e progressão 2ª linha.

6.1.2.11.1 SLM

Os medicamentos utilizados no estado de transição de SLM poderiam ser apalutamida ou gosserrelina (ADT). Para o cálculo do custo por ciclo foi utilizado o custo por miligrama de cada medicamento multiplicado por sua respectiva dose (Tabela 5). Foram consideradas 52,14 semanas em um ano e 30,42 dias por mês (12 meses) para os cálculos de tratamento.

Tabela 5. Custo com medicamentos - SLM

Medicamento	Preço/caixa	Preço/mg	Preço/ ciclo
Apalutamida	R\$ 10.738,89 (60mg/cp)	R\$ 1,49	R\$ 10.889,23
Gosserrelina (ADT)	R\$ 1.793,41 (10,8mg/fc)	R\$ 166,06	R\$ 649,36

Cp: comprimido; fc: frasco; ADT: terapia de privação de androgênio, do inglês *adrogen deprivation therapy*

Para a estimativa de consultas e exames realizados durante o estado de SLM foram utilizados os dados do painel de especialistas descrito anteriormente. Os custos foram separados por apalutamida e ADT. Os valores unitários de cada componente estão descritos na Tabela 6. O custo total com exames de consultas no estado de SLM para apalutamida e ADT estão descritos nas Tabela 7 Tabela 8, respectivamente.

Tabela 6. Custo unitário de consulta e exames médicos

Componente	Código	Custo unitário	Fonte
Visita médica	10101012	R\$ 73,40	D-TISS (12/ 2016) (11)
Tomografia computadorizada	026	R\$ 118,59	D-TISS (12/ 2016) (11)
Densitometria óssea	40808122	R\$ 92,96	D-TISS (12/ 2016) (11)
Ressonância magnética	024	R\$ 634,23	D-TISS (12/ 2016) (11)
ECG	40101045	R\$ 89,05	D-TISS (12/ 2016) (11)
Ultrassonografia	028	R\$ 238,35	D-TISS (12/ 2016) (11)
wPSA	40316130	R\$ 61,87	CBHPM (2016) (12)

ECG: Eletrocardiograma. PSA: Antígeno prostático específico

Tabela 7. Custo de consulta e exames médicos – SLM - Apalutamida

Componente	Qtd/ciclo	Custo por ciclo (R\$)
Visita médica	0,3222	R\$23,65
Tomografia computadorizada	0,1056	R\$12,52
Ressonância magnética	0,0778	R\$49,33
ECG	0,0611	R\$5,44
Ultrassonografia	0,0667	R\$15,89
Densitometria óssea	0,0611	R\$5,68
PSA	0,3000	R\$18,56
TOTAL		R\$131,07

Qtd: Quantidade; ECG:Eletrocardiograma. PSA:Antígeno prostático específico

Tabela 8. Custo de consulta e exames médicos – SLM - ADT

Componente	Qtd/ciclo	Custo por ciclo (R\$)
Visita médica	0,3222	R\$23,65
Tomografia computadorizada	0,0597	R\$7,08
Ressonância magnética	0,0167	R\$10,57
ECG	0,0153	R\$1,36
Ultrassonografia	0,0236	R\$5,63
Densitometria óssea	0,0417	R\$3,87
PSA	0,2833	R\$17,53
TOTAL		R\$69,70

Qtd: Quantidade; ECG:Eletrocardiograma. PSA:Antígeno prostático específico; ADT: Terapia de privação androgênica

6.1.2.11.2 Progressão 1ª linha

A progressão no modelo foi considerada como o momento em que é detectada metástase no paciente. Tendo em vista que a maior parte das metástases são ósseas, o estado de progressão foi dividido entre metástases ósseas e outros tipos de metástase. Os custos de metástase óssea foram calculados através do estudo publicado por Asano *et al.* (2018) (13) que detalha os custos de pacientes com câncer de próstata e metástase óssea. Já os custos com outros tipos de metástase foram estimados utilizando os possíveis tratamentos após progressão e a quantidade de consultas e exames reportados no painel de especialistas.

Custos com metástase óssea

Os custos com metástase óssea foram separados em ambulatoriais e hospitalares e por tipo de tratamento utilizado (hormonal, oncológico, radioterapia e procedimentos ósseos). Tendo em vista que em primeira linha de progressão foram considerados os tratamentos com abiraterona ou enzalutamida, os custos retirados do estudo de Asano *et al.* (2018) foram aqueles referentes aos pacientes em uso de terapia

hormonal, radioterapia e procedimentos ósseos (Tabela 9). Os custos de pacientes em terapia oncológica foram considerados em 2ª linha.

Tabela 9. Custo por paciente com metástase óssea – Asano *et al.* (2018) – Progressão 1ª linha

Tipo de custo	Terapia hormonal (R\$)	Radioterapia (R\$)	Procedimentos ósseos (R\$)
Ambulatorial	17.445,29	4.186,03	2.734,59
Hospitalar	85.933,90	5.456,35	24.667,61

Fonte: Asano *et al.* (2018) (13)

O custo por paciente por dia foi calculado através do custo total por paciente do estudo dividido pelo total de dias de acompanhamento (181 dias) e multiplicado pela proporção de pacientes com metástase óssea do estudo SPARTAN. Então, o custo por ciclo foi o produto do custo por dia pelo número de dias em um ciclo (30,41 dias) (Tabela 10).

Tabela 10. Proporção de pacientes com metástase óssea e custo por ciclo – Progressão 1ª linha

Medicamento	Proporção com met. Óssea	Custo por ciclo (R\$)
Apalutamida	60,5%	14.278,30
ADT	54,4%	12.838,67

Met.: metástase; ADT: Terapia de privação androgênica

Custos com outros tipos de metástase

A participação de mercado de abiraterona e enzalutamida após progressão com apalutamida ou ADT foi estimada a partir de uma pesquisa de mercado (Tabela 11).

Tabela 11. Participação de mercado após progressão

Medicamento	Abiraterona	ADT
Abiraterona	70%	70%
Enzalutamida	30%	30%

ADT: Terapia de privação androgênica

Os custos por ciclo para cada tratamento após progressão foram calculados através do produto do custo por mg de cada medicamento pela dose utilizada (Tabela 12).

Tabela 12. Custo por ciclo por tratamento utilizado

Medicamento	Preço/caixa ou unidade	Preço/mg	Custo/ciclo
Abiraterona	R\$ 62,90 ¹	R\$ 0,25	R\$ 7.653,87
Enzalutamida	R\$ 10.738,89 (40mg/cp)	R\$ 2,24	R\$ 10.889,25

¹Preço por unidade calculado através da média das apresentações disponíveis

Custos com exames e consultas foram estimados utilizando o relatório do painel de especialistas (Tabela 13).

Tabela 13. Custo de consulta e exames médicos – Progressão 1ª linha – Enzalutamida/Abiraterona

Componente	Qtd/ciclo	Custo por ciclo (R\$)
Visita médica	0,8000	R\$58,72
Tomografia computadorizada	0,1111	R\$13,18
Ressonância magnética	0,0417	R\$26,43
ECG	0,0403	R\$3,59
Ultrassonografia	0,0314	R\$7,48
Densitometria óssea	0,0486	R\$4,52
PSA	0,3022	R\$18,70
TOTAL		R\$132,61

Qtd: Quantidade; ECG:Eletrocardiograma. PSA:Antígeno prostático específico; ADT: Terapia de privação androgênica

O cálculo por ciclo do estado de progressão 1ª linha foi a soma ponderada de custos de medicamentos acrescido dos custos com exames e consultas médicas pela proporção de pacientes sem metástase óssea (39,5% para apalutamida e 45,6% para ADT). Os custos totais por ciclo para a intervenção e comparador do modelo estão descritos na Tabela 14.

Tabela 14. Custo por ciclo para progressão 1ª linha

Intervenção/ comparador	Custo por ciclo (R\$)
Apalutamida	3.438,70
ADT	3.969,74

ADT: Terapia de privação androgênica, do inglês *androgen deprivation therapy*

6.1.2.11.3 Progressão 2ª linha

Custos com metástase óssea

Para o cálculo do custo por ciclo no estado de progressão 2ª linha em pacientes com metástase óssea foi considerado apenas o custo por paciente em terapia oncológica do estudo Asano *et al.* (2018) (13) (Tabela 15).

Tabela 15. Custo por paciente com metástase óssea – Asano et al. (2018) – Progressão 2ª linha

Tipo de custo	Terapia oncológica (R\$)
Ambulatorial	17.110,05
Hospitalar	92.296,81

O custo por paciente por dia foi calculado através do custo total por paciente do estudo dividido pelo total de dias de acompanhamento (181 dias) e pela proporção de pacientes com metástase óssea do estudo SPARTAN. Então, o custo do ciclo foi o produto do custo por dia pelo número de dias em um ciclo (30,42 dias) (Tabela 16).

Tabela 16. Proporção de pacientes com metástase óssea e custo por ciclo – Progressão 2ª linha

Medicamento	Proporção com met. Óssea	Custo por ciclo (R\$)
Apalutamida	60,5%	11.124,50
ADT	54,4%	10.002,86

Met.: metástase; ADT: Terapia de privação androgênica, do inglês *androgen deprivation therapy*

Custos com outros tipos de metástase

O medicamento utilizado na progressão de 2ª linha foi o docetaxel. Para o cálculo foi considerado o custo do medicamento e os custos com administração. Os custos foram considerados por 10 ciclos, conforme indicação em bula para administração desse medicamento, e diluídos no horizonte temporal de 10 anos.

O custo por mg de docetaxel foi a média de custo por mg das apresentações de 20mg, 40mg e 80mg. Foram consideradas 1,4 aplicações por ciclo (a cada 21 dias) (Tabela 17).

Tabela 17. Custo de medicamento em progressão 2ª linha

Medicamento	Preço/mg	Preço/ ciclo
Docetaxel	R\$ 40,22	R\$ 8.043,73

Os custos de administração foram divididos entre aplicação intravenosa e aplicação por via port-a-cath®. As proporções de cada tipo de administração foram estimadas. Os custos unitários de ambos tipos de administração estão descritos no ANEXO. Os custos totais com administração por ciclo estão descritos na Tabela 18.

Tabela 18. Custos de administração

Medicamento	Proporção	Custo/ ciclo (R\$)
Via intravenosa	70%	724,92
Port-a-cath®	30%	1.192,48
TOTAL	-	865,19

Os custos relacionados a exames e consultas médicas estão apresentados na Tabela 19.

Tabela 19. Custo de consulta e exames médicos – Progressão 2ª linha - Docetaxel

Componente	Qtd/ciclo	% pacientes	Custo por ciclo (R\$)
Visita médica	1,33	100%	97,87
Tomografia computadorizada	0,67	5%	3,95
Ressonância magnética	0,67	5%	21,14
ECG	0,67	5%	2,97

Ultrassonografia	0,67	5%	7,95
Densitometria óssea	0,67	5%	3,10
PSA	1,33	100%	82,50
TOTAL	-	-	219,47

Qtd: Quantidade; ECG:Eletrocardiograma. PSA:Antígeno prostático específico

O modelo considera os custos com docetaxel por apenas 10 ciclos e então são considerados apenas os custos com exames e consultas no estado de progressão 2ª linha. Portanto, os custos por ciclo deste estado de transição do modelo foram os custos de docetaxel diluídos em 10 anos de tempo horizonte somados aos custos com consultas e exames por ciclo pela proporção de pacientes com outros tipos de metástase (Tabela 20).

Tabela 20. Proporção de pacientes com outros tipos de metástase e custo por ciclo – Progressão 2ª linha

Intervenção/comparador	Proporção sem met. Óssea	Custo por ciclo (R\$)
Apalutamida	39,5%	379,95
ADT	45,6%	438,62

Terapia de privação androgênica, do inglês *androgen deprivation therapy*

6.1.2.11.4 Custo total por ciclo

O custo total por ciclo por estado de transição e por intervenção/comparador está descrito na Tabela 21.

Tabela 21. Custo total por ciclo por estado de transição

Intervenção/comparador	SLM (R\$)	Progressão 1ª linha (R\$)	Progressão 2ª linha (R\$)
Apalutamida	10.970,33	17.717,01	11.504,45
ADT	785,73	16.808,42	10.441,48

ADT: Terapia de privação androgênica, do inglês *androgen deprivation therapy*; SLM: Sobrevida livre de metástase

6.1.3 Resultados

Os resultados de desfecho e custos incrementais estão descritos na Tabela 22.

Tabela 22. Desfechos e custos

Desfecho	Apalutamida	ADT
SLM	3,83	1,65
AVG	4,52	3,96
Custos (R\$)		
SLM e AVG	640.969,65	446.711,38

AVG: anos de vida ganho; SLM: sobrevida livre de metástase; ADT: Terapia de privação androgênica, do inglês *androgen deprivation therapy*

Os resultados de custo-efetividade representados através de RCEI estão apresentados na Tabela 23.

Tabela 23. RCEI para AVG e SLM

RCEI – SLM	
Custo incremental	197.464,15
Sobrevida livre de metástase	2,18
Custo incremental/SLM	90.420,21
RCEI – AVG	
Custo incremental	194.258,27
Anos de vida incrementais	0,56
Custo incremental/AVG	350.644,81

AVG: anos de vida ganho; SLM: sobrevida livre de metástase;; RCEI: Razão de custo-efetividade incremental

A análise de custo-efetividade demonstrou que Erleada® (apalutamida) proporciona um ganho incremental de aproximadamente 2,18 anos de sobrevida livre de metástase com um RCEI de R\$ 90.420,21. O desfecho principal e mais adequado para esta análise é o de SLM, porém o desfecho de AVG também foi incluído por ser o utilizado na maioria dos estudos de custo-efetividade.

Não existem limiares estabelecidos de disposição a pagar para o Brasil, porém a razão de custo incremental do desfecho primário do modelo mostrou-se abaixo do limiar de disposição a pagar preconizado pela Organização Mundial de Saúde de três vezes o PIB per capita do país (~R\$ 116.000).

6.1.3.1 Robustez do modelo

6.1.3.1.1 Análise de sensibilidade determinística

Para avaliar quais parâmetros apresentam maior influência nos resultados de RCEI de SLM do modelo, foi realizada uma análise de sensibilidade determinística (DSA, do inglês *deterministic sensitivity analysis*). Todos os parâmetros (sem intervalo de confiança) do modelo foram variados em +- 20%. Os parâmetros de custo de medicamentos foram variados apenas em -20%, exceto apalutamida e enzalutamida, por serem os medicamentos novos ou nova indicação, que foram variados em -10%. Apenas os resultados que apresentaram variação foram plotados em um gráfico de tornado. As variações dos parâmetros estão apresentadas na Tabela 24. Os resultados estão apresentados na Tabela 25 e na Figura 2.

Tabela 24. Parâmetros variados na DSA – Custo-efetividade

Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo	Variação
Superfície corporal	1,40	1,75	2,10	20%
Preço Apalutamida	8.591,11	10.738,89	10.738,89	10%
Preço Enzalutamida	8.591,13	10.738,91	10.738,91	10%
Preço Gosserelina	1.434,73	1.793,41	1.793,41	20%
Preço Abiraterona	50,32	62,90	62,90	20%

Parâmetro	Mínimo	Base	Máximo	Varição
Preço Docetaxel 20 mg	589,60	737,00	737,00	20%
Preço Docetaxel 40 mg	1.511,77	1.889,71	1.889,71	20%
Preço Docetaxel 80 mg	2.340,94	2.926,17	2.926,17	20%
Preço Prednisona	0,51	0,64	0,64	20%
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Terapia Hormonal)	13.956,23	17.445,29	17.445,29	20%
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Terapia Oncológica)	13.688,04	17.110,05	17.110,05	20%
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Radioterapia)	3.348,83	4.186,03	4.186,03	20%
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Procedimentos ósseos)	2.187,67	2.734,59	2.734,59	20%
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Terapia Hormonal)	68.747,12	85.933,90	85.933,90	20%
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Terapia Oncológica)	73.837,45	92.296,81	92.296,81	20%
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Radioterapia)	4.365,08	5.456,35	5.456,35	20%
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Procedimentos ósseos)	19.734,08	24.667,61	24.667,61	20%
Porcentagem de pacientes com metástase óssea - Apalutamida	48,4%	60,5%	72,6%	20%
Porcentagem de pacientes com metástase óssea - ADT	43,5%	54,4%	65,3%	20%
Desconto - efeito	4,0%	5,0%	6,0%	20%
Desconto - custos	4,0%	5,0%	6,0%	20%
Extrapolar a partir de X meses - Apalutamida (SLM)	0	0	39	0 - 39 meses
Extrapolar a partir de X meses - Apalutamida (SG)	0	0	39	0 - 39 meses
Extrapolar a partir de X meses - ADT (SLM)	0	0	39	0 - 39 meses
Extrapolar a partir de X meses - ADT (SG)	0	0	39	0 - 39 meses
HR - Apalutamida vs. ADT (SLM)	0,23	0,28	0,35	SPARTAN
HR - Apalutamida vs. ADT (SLP2)	0,36	0,49	0,66	SPARTAN
HR - Apalutamida vs. ADT (SG)	0,47	0,70	1,04	SPARTAN

SLM: sobrevida livre de metástase; ADT: Terapia de privação androgênica, do inglês *androgen deprivation therapy*, SG: sobrevida global, SLP2: segunda sobrevida livre de progressão, HR: *hazard ratio*

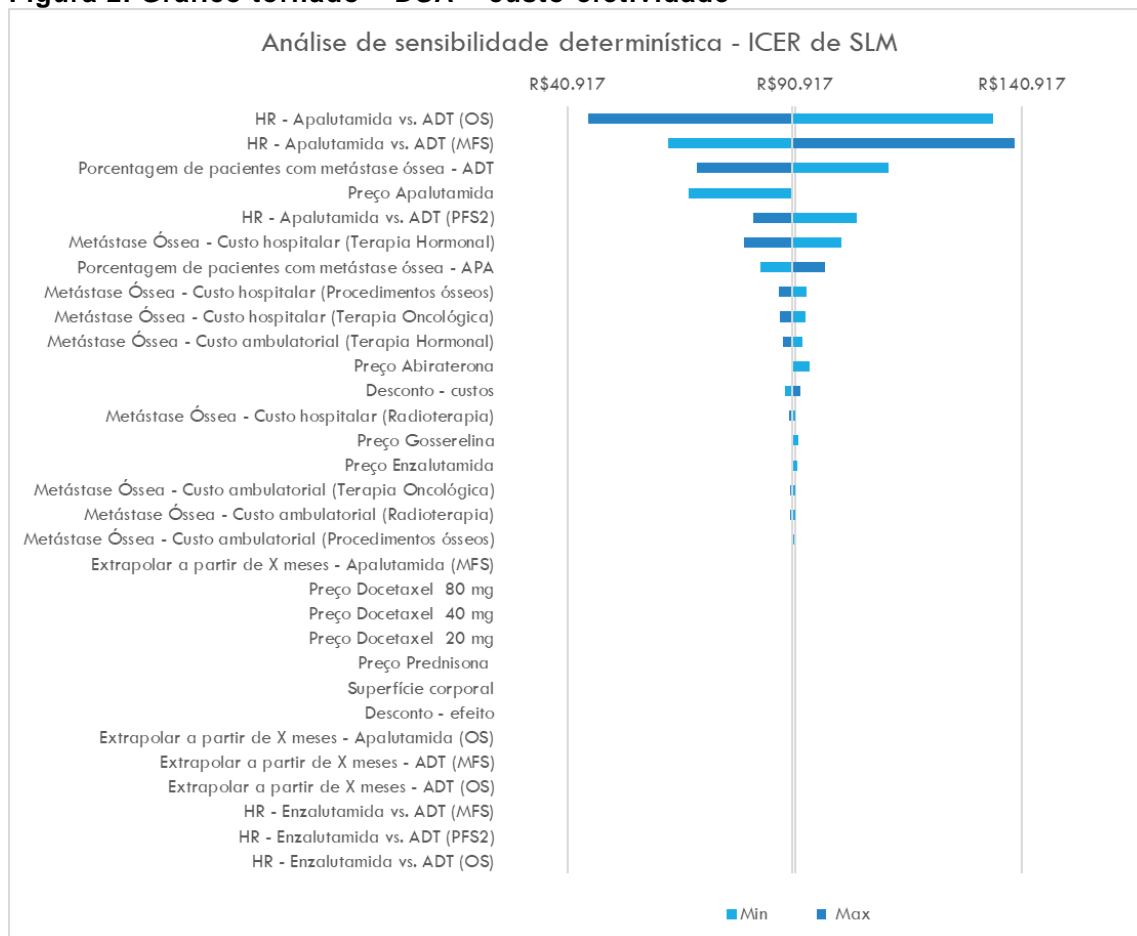
Tabela 25. Resultados mínimos e máximos de RCEI de SLM (base R\$ 89.952,22)

Parâmetro	Mínimo (R\$)	Máximo (R\$)
HR - Apalutamida vs. ADT (OS)	134.599,24	45.463,01
HR - Apalutamida vs. ADT (MFS)	62.904,23	139.324,08
Porcentagem de pacientes com metástase óssea - ADT	111.622,59	69.217,83
Preço Apalutamida	67.503,05	90.420,21

HR - Apalutamida vs. ADT (PFS2)	104.451,13	81.846,53
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Terapia Hormonal)	101.081,83	79.758,59
Porcentagem de pacientes com metástase óssea - APA	83.388,07	97.452,34
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Procedimentos ósseos)	93.480,66	87.359,76
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Terapia Oncológica)	93.281,99	87.558,43
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Terapia Hormonal)	92.584,61	88.255,81
Preço Abiraterona	94.103,55	90.420,21
Desconto - custos	88.656,96	92.209,51
Metástase Óssea - Custo hospitalar (Radioterapia)	91.097,17	89.743,25
Preço Gossirelina	91.595,00	90.420,21
Preço Enzalutamida	91.543,14	90.420,21
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Terapia Oncológica)	90.950,73	89.889,69
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Radioterapia)	90.939,56	89.900,86
Metástase Óssea - Custo ambulatorial (Procedimentos ósseos)	90.759,48	90.080,93

SLM: sobrevida livre de metástase; ADT: Terapia de privação androgênica, do inglês *androgen deprivation therapy*, SG: sobrevida global, SLP2: segunda sobrevida livre de progressão, HR: *hazard ratio*; RCEI: razão de custo-efetividade incremental

Figura 2. Gráfico tornado – DSA – custo-efetividade



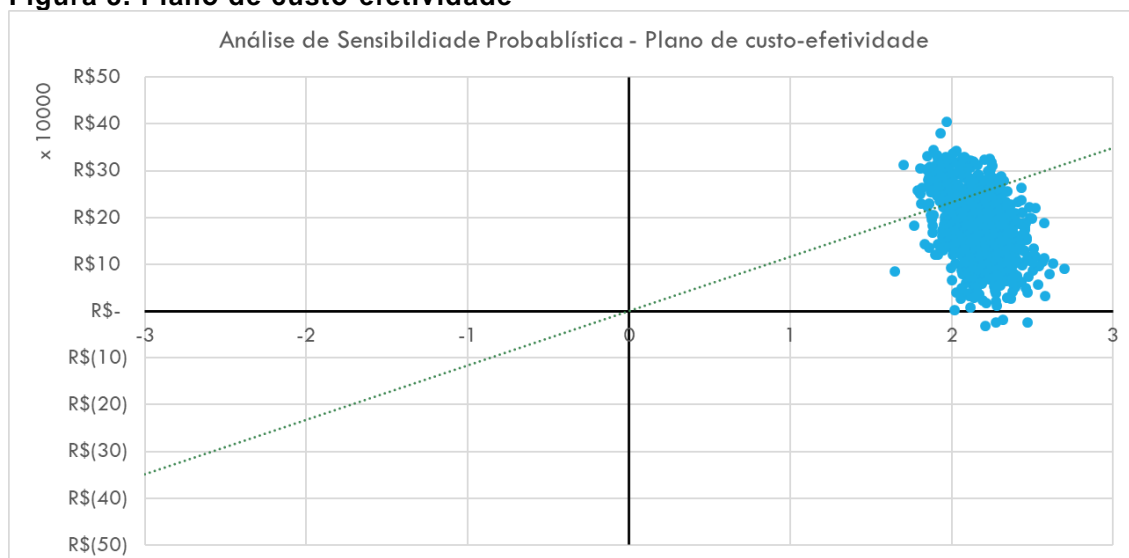
O modelo apresenta maior sensibilidade no resultado quando variado os parâmetros de HR de SG (R\$ 45.463 – R\$134.599), HR de SLM (R\$ 62.904 – R\$ 139.324) e porcentagem de pacientes com metástase óssea (R\$ 69.218 – R\$ 111.623). Outros parâmetros que ainda apresentam influência significativa são preço de apalutamida, HR de SLP2 e custo hospitalar (terapia hormonal) de metástase óssea. O restante dos parâmetros não apresenta grande influência no resultado.

6.1.3.1.2 Análise de sensibilidade probabilística

De forma a testar a robustez da análise econômica completa desenvolvida, foi realizada uma análise de sensibilidade probabilística. Este tipo de análise tem como objetivo investigar a probabilidade da apalutamida (Erleada®) ser custo-efetiva quando considerada a incerteza dos parâmetros incluídos. Como tal, para cada parâmetro mais sensível do modelo foram definidas as distribuições mais aplicáveis. No total, realizaram-se mil simulações utilizando números aleatórios gerados pelo método Monte Carlo à partir das distribuições definidas e calcularam-se os resultados repetidos da análise de custo-efetividade. Os parâmetros sem intervalo de confiança foram variados em 10%.

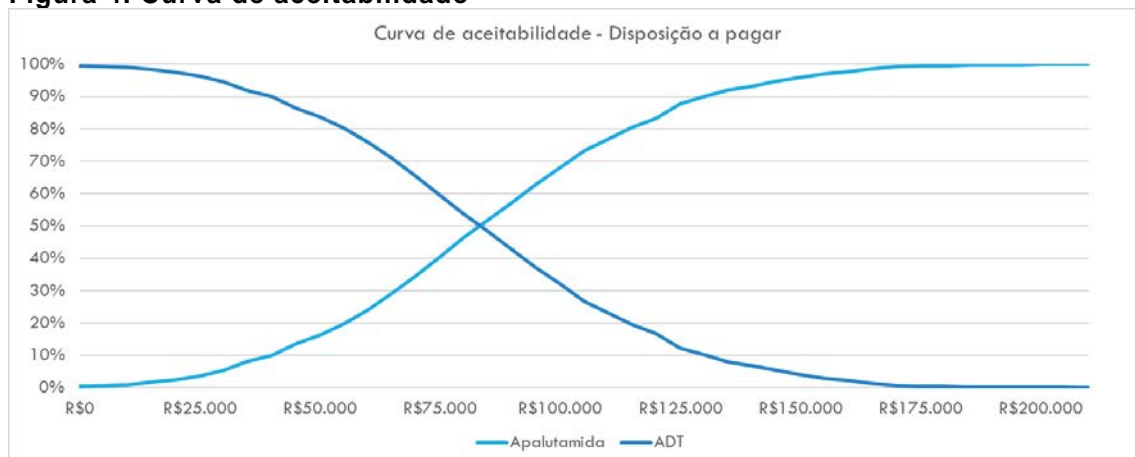
Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados sob forma de plano de custo-efetividade, cujo objetivo é mostrar a distribuição do custo e benefício incremental sob cenário de incerteza (Figura 3). O resultado também é apresentado sob forma de uma curva de aceitabilidade (disponibilidade a pagar) (Figura 4).

Figura 3. Plano de custo-efetividade



As 1000 simulações da análise probabilística mostraram que 81,8% das iterações (pontos no gráfico) ficaram abaixo do limiar de três vezes o PIB per capita.

Figura 4. Curva de aceitabilidade



A curva de aceitabilidade mostra a probabilidade de cada tratamento ser custo-efetivo com diferentes limiares de disposição a pagar. Para um limiar de aproximadamente R\$ 200.000 a probabilidade de apalutamida ser custo-efetiva é de 100%.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute for Health and Care and Excellence. Apalutamide for treating non-metastatic, hormone-relapsed prostate cancer [Internet]. 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10377>
2. NICE. Enzalutamide for treating non-metastatic hormone-relapsed prostate cancer [ID1359]. 2019;
3. pan-Canadian Oncology Drug Review. pCODR Expert Review Committee (pERC) initial recommendation [Internet]. 2019. Available from: <https://cadth.ca/sites>
4. BRASIL. Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Ministério da Saúde. 2014;
5. YHEC. Partitioned Survival Model [Internet]. 2019. Available from: <https://www.yhec.co.uk/glossary/partitioned-survival-model/>
6. Gillesen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bossi A, Bristow R, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: The Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference APCCC 2017. Eur Urol. Switzerland; 2018 Feb;73(2):178–211.
7. Maughan BL, Xhou XC, Suzman DL, Nadal R, Bassi S, Schweizer MT, et al. Optimal sequencing of docetaxel and abiraterone in men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Prostate. United States; 2015 Nov;75(15):1814–20.
8. de Bono JS, Smith MR, Saad F, Rathkopf DE, Mulders PFA, Small EJ, et al. Subsequent Chemotherapy and Treatment Patterns After Abiraterone Acetate in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Post Hoc Analysis of COU-AA-302. Eur Urol. Switzerland; 2017 Apr;71(4):656–64.
9. Li Y, Mala S, Tin Y, Patnaik A. An Integrative Approach for Sequencing Therapies in Metastatic Prostate Cancer. 2004;26–31.
10. 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 [Internet]. M.R. Smith, Massachusetts General Hospital, Cancer Center, Harvard Medical School, Yawkey 7030, 55 Fruit St., Boston, MA 02114, United States. E-mail: smith.matthew@mgh.harvard.edu, United States: Massachusetts Medical Society; 2018 Apr;378(15):1408–18. Available from: <http://www.nejm.org/medical-index>
11. ANS. D-TISS - Detalhamento dos Dados do TISS. 2017.
12. AMB. CBHPM 2016. 2016;
13. Asano E, Kim H, Fernandes R, Del Aguila M, Navarro S, Fernandes R. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. J Bras Econ da Saúde. 2018;10(2):157–64.
14. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al.

- Updated analysis of progression-free survival with first subsequent therapy (PFS2) and safety in the SPARTAN study of apalutamide (APA) in patients (pts) with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). Genitourin Cancer Symp. 2019;
15. Riaz I Bin, Bhattacharjee S, Malik S, Ho TP, Sipra QUAR, Farooq MZ, et al. Apalutamide (APA) or enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (CRPC): A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials (RCTs). Genitourin Cancers Symp. 2019;
 16. Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, 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. Value Heal [Internet]. Netherlands: Elsevier Ltd; 2018;21(Supplement 3):S20–1. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emexb&NEWS=N&AN=2001402933>
 17. B. B. Novel Nonsteroidal Antiandrogens and Overall Survival in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. B. Bhindi, Department of Urology, Mayo Clinic, 200 1st Street SW, Rochester, MN 55905, United States. E-mail: bhindi.bimal@mayo.edu: Elsevier B.V.; 2018;74(4):534–5.
 18. Lorient Y, Supiot S, Beauval J-B, Schlurmann F, Pasticier G, Sargos P, et al. Management of non-metastatic castrate-resistant prostate cancer: A systematic review. Cancer Treat Rev [Internet]. Y. Lorient, Medical Oncology Department, Gustave Roussy, Université Paris-Saclay, Paris, France. E-mail: yohann.lorient@gustaveroussy.fr, Netherlands: W.B. Saunders Ltd; 2018 Nov;70:223–31. Available from: <http://www.elsevier.com/inca/publications/store/6/2/3/0/2/2/index.htm>
 19. Rathkopf DE, Antonarakis ES, Shore ND, Tutrone RF, Alumkal JJ, Ryan CJ, et al. Safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509) in metastatic castration-resistant prostate cancer with and without prior abiraterone acetate and prednisone. Clin Cancer Res [Internet]. D.E. Rathkopf, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York, NY 10065, United States. E-mail: Rathkopd@mskcc.org, United States: American Association for Cancer Research Inc.; 2017 Jul;23(14):3544–51. Available from: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/14/3544.full-text.pdf>
 20. M.R. S, E.S. A, C.J. R, W.R. B, N.D. S, G. L, 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 [Internet]. M.R. Smith, Massachusetts General Hospital Cancer Center, Yawkey 7030, 55 Fruit Street, Boston, MA 02114, United States. E-mail: smith.matthew@mgh.harvard.edu, Switzerland: Elsevier B.V.; 2016 Dec;70(6):963–70. Available from: <http://www.europeanurology.com/>
 21. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. 2014. 72 p.

ANEXO

Tabela 26. Custos com administração intravenosa

Componente	Custo unitário (R\$)	Qtd.	Custo total (R\$)	Fonte
Máscara para inalação descartável	80,00	1	80,00	SIMPRO (2018)
Fio guia descartável	130,00	1	130,00	SIMPRO (2018)
Frasco aspirador	22,00	1	22,00	SIMPRO (2018)
Luva cirúrgica descartável 8,0	5,38	1	5,38	SIMPRO (2018)
Protetor ocular 3m	5,38	1	5,38	SIMPRO (2018)
Sonda de aspiração	5,38	1	5,38	SIMPRO (2018)
Agulha descartável 40x12	1,17	1	1,17	SIMPRO (2018)
Álcool almotolia	1,17	1	1,17	SIMPRO (2018)
Cloroexidina almotolia alcoólico	1,17	1	1,17	SIMPRO (2018)
Campo operatório	1,17	1	1,17	SIMPRO (2018)
Avental descartável	1,17	1	1,17	SIMPRO (2018)
Escova de assepsia	1,17	1	1,17	SIMPRO (2018)
Curativo tegaderm 9x5	34,90	1	34,90	SIMPRO (2018)
Cateter nasal p oxigênio no 12	1,30	1	1,30	SIMPRO (2018)
Compressa gaze 7,5 x 7,5 cm (pacote c/10 unidades)	0,07	10	0,70	SIMPRO (2018)
Compressa cirúrgica 45 cm x 50 cm	1,67	5	8,35	SIMPRO (2018)
Eletrodo p monitorização universal	1,10	1	1,10	SIMPRO (2018)
Luva cirúrgica no 7 5 estéril 106 sensitex par	1,85	2	3,70	SIMPRO (2018)
Cateter intravenoso periférico (tipo abocath)	6,15	1	6,15	SIMPRO (2018)
Equipo simples c inj lat 59000211	2,00	1	2,00	SIMPRO (2018)
Seringa descartável 10 ml s/ ag	3,00	1	3,00	SIMPRO (2018)
Seringa sem ag 20ml luer slip plastipak 990173	1,04	1	1,04	SIMPRO (2018)
Seringa descartável 10 ml s/ ag	0,81	1	0,81	SIMPRO (2018)
Taxa de sala	230,00	1	230,00	Leoncine <i>et al.</i> (2012)
2.01.04.27-8 Terapia oncológica com aplicação intra-arterial ou intravenosa de medicamentos em infusão de duração mínima de 6 horas – planejamento e 1º dia de tratamento	176,71	1	176,71	D-TISS (SET. 2016)
Custo total por ciclo	-	-	724,94	-

Tabela 27. Custos de administração com port-a-cath®

Componente	Custo unitário (R\$)	Qtd.	Custo total (R\$)	Fonte
Água p/ injeção 10 ml	0,69	1	0,69	SIMPRO (2018)
Sevorane	1.620,21	1	1.620,21	SIMPRO (2018)
Fentanil	5,38	1	5,38	SIMPRO (2018)
Propofol	36,16	1	36,16	SIMPRO (2018)
Xylestein 2% S/V 10 etj. 20 ml (SP)	11,98	1	11,98	SIMPRO (2018)
Solu-cortef 500 mg. Pó liof. Inj. Ct. 50 fa (união química)	14,35	1	14,35	SIMPRO (2018)
Dolantina 100 mg 50 mg/ml sol inj 2 ml	3,43	1	3,43	SIMPRO (2018)
Novalex (dipirona 50%) amp. 2 ml	0,69	1	0,69	SIMPRO (2018)
Metoclopramida 10 mg amp 2 ml (neo química)	0,67	1	0,67	SIMPRO (2018)
Cloreto de sódio 0,9% - sist. Fech. Bolsa 500 ml (halex istar)	5,87	1	5,87	SIMPRO (2018)
Cateter semi implantável para acesso vascular	2.760,14	1	2.760,14	SIMPRO (2018)
30913012 - Implante de cateter venoso central por punção, para NPP, QT, Hemodepuração ou para infusão de soros/drogas	216,05	1	216,05	D-TISS (DEZ. 2016)
Custo total pelo número de ciclos de uso (10 ciclos)	-	-	467,56	-
Custo por via intravenosa	724,92	1	724,92	-
Custo total por ciclo	-	-	1.192,48	-