



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

6	EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS.....	5
6.1	Análise de impacto orçamentário.....	5
6.2	Análise ASCO value framework.....	13
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	15
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
8	ANEXO.....	19

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Participação de mercado – Situação 1	6
Tabela 2. Participação de mercado – Situação 2	7
Tabela 3. Participação de mercado – Situação 3	7
Tabela 4. Crescimento populacional da saúde suplementar	8
Tabela 5. População iniciando tratamento por ano	8
Tabela 6. Custo anual de tratamento	8
Tabela 7. Impacto orçamentário – Situação 1	9
Tabela 8. Impacto orçamentário – Situação 2	10
Tabela 9. Impacto orçamentário – Situação 3	10
Tabela 10. Representatividade nos gastos da saúde suplementar	12
Tabela 11. ASCO value framework – apalutamida ^a	19

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Situação 1: Incorporação de apalutamida	5
Figura 2. Situação 2: Cobertura extra ROL para enzalutamida e incorporação de apalutamida	6
Figura 3. Situação 3: Cobertura extra ROL para enzalutamida e incorporação de apalutamida e enzalutamida	6
Figura 4. Análise de sensibilidade determinística – Situação 1	9
Figura 5. Análise de sensibilidade determinística – Situação 2	10
Figura 6. Análise de sensibilidade determinística – Situação 3	11
Figura 7. Comparação de impacto orçamentário em 5 anos das situações propostas	12
Figura 8. Análise ASCO value framework	14

6 EVIDÊNCIAS ECONÔMICAS

6.1 Análise de impacto orçamentário

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para simular o impacto financeiro após a introdução da apalutamida (Erleada®) no mercado de saúde privado brasileiro. O modelo foi desenvolvido em Microsoft Excel® seguindo as diretrizes do Ministério da Saúde (1).

6.1.1 Metodologia

6.1.1.1 Perspectiva da análise

A perspectiva utilizada na análise foi a do sistema de saúde suplementar brasileiro.

6.1.1.2 Horizonte temporal

O tempo horizonte estabelecido foi de cinco anos, de acordo com a diretriz do Ministério da Saúde (1), referenciada na resolução do ROL da ANS.

6.1.1.3 Cenários

Foram propostos três diferentes situações de incorporação de apalutamida no sistema de saúde suplementar brasileiro, todos comparando um cenário atual, sem incorporação, e um cenário com incorporação (Figura 1-Figura 3).

Figura 1. Situação 1: Incorporação de apalutamida

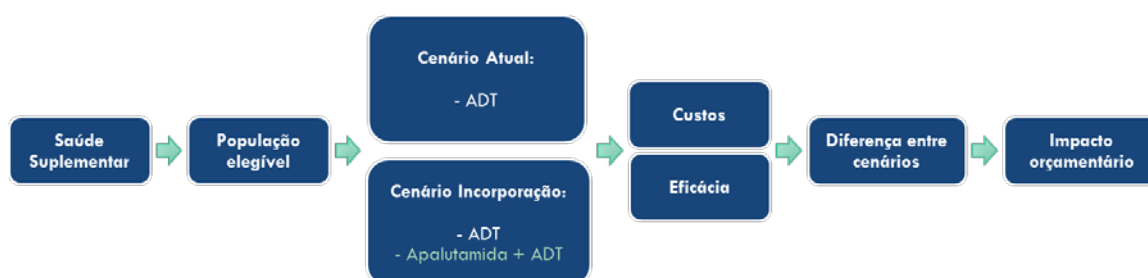


Figura 2. Situação 2: Cobertura extra ROL para enzalutamida e incorporação de apalutamida

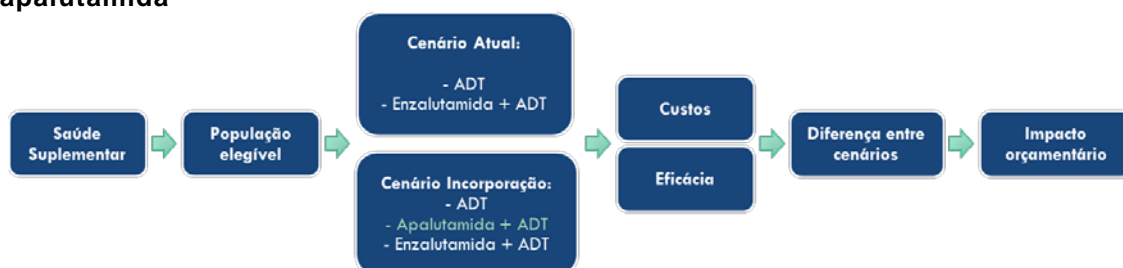
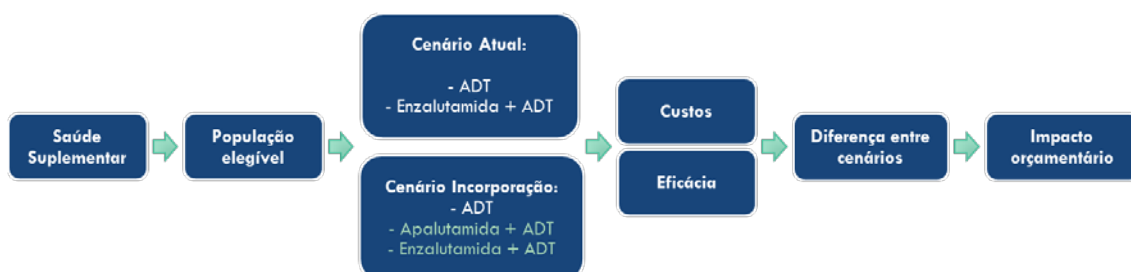


Figura 3. Situação 3: Cobertura extra ROL para enzalutamida e incorporação de apalutamida e enzalutamida



6.1.1.4 Comparadores

Além de apalutamida + ADT e ADT (monoterapia) do modelo de custo-efetividade, foi incluída a enzalutamida como comparador adicional.

6.1.1.5 Participação de mercado

Para as três situações propostas foram simuladas diferentes participações de mercado tanto no cenário atual como no de incorporação por ano, detalhadas na tabelas 1 a 3.

Tabela 1. Participação de mercado – Situação 1

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cenário Atual					
Apalutamida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Enzalutamida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ADT	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Cenário Incorporação					
Apalutamida	40,0%	45,0%	50,0%	55,0%	60,0%
Enzalutamida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
ADT	60,0%	55,0%	50,0%	45,0%	40,0%

Tabela 2. Participação de mercado – Situação 2

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cenário Atual					
Apalutamida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Enzalutamida	30,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%
ADT	70,0%	65,0%	60,0%	55,0%	50,0%
Cenário Incorporação					
Apalutamida	30%	35%	40%	50%	60%
Enzalutamida	25%	20%	15%	10%	5%
ADT	45,0%	45,0%	45,0%	40,0%	35,0%

Tabela 3. Participação de mercado – Situação 3

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Cenário Atual					
Apalutamida	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%
Enzalutamida	30,0%	35,0%	40,0%	45,0%	50,0%
ADT	70,0%	65,0%	60,0%	55,0%	50,0%
Cenário Incorporação					
Apalutamida	20%	25%	30%	35%	40%
Enzalutamida	35%	30%	30%	25%	25%
ADT	45,0%	45,0%	40,0%	40,0%	35,0%

6.1.1.6 População de interesse

A estimativa de pacientes elegíveis foi realizada através de cálculo epidemiológico considerando os dados de incidência da doença e aplicados a população coberta pelo sistema de saúde suplementar

A prevalência do câncer de próstata no Brasil em 2018 é de 52 casos a cada 100.000 habitantes, segundo a Globocan (2). A incidência segundo o INCA em 2018 foi de 66,12 casos em 100.000 habitantes (3). Destes, 2% apresentam-se como não metastáticos e resistentes a castração (4). A proporção de pacientes em alto risco, ou seja, com tempo para dobrar o PSA ≤ 10 meses, é de 65% (5). Estes valores foram aplicados ao total de pacientes cobertos pelo sistema de saúde suplementar por ano (6), com um crescimento populacional estimado pelo IBGE (7) para os respectivos anos (Tabela 4). Os valores estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 4. Crescimento populacional da saúde suplementar

Parâmetro	2021	2022	2023	2024	2025
Cresc. Populacional	-	0,689%	0,658%	0,628%	0,598%
População total ¹	21.977.727	22.129.198	22.274.851	22.414.702	22.548.809

¹População total da saúde suplementar por ano

Tabela 5. População iniciando tratamento por ano

Parâmetro			Valor	Fonte
Incidência de câncer de próstata			0,0661%	INCA 2018 (8)
Prevalência de câncer de próstata			0,0520%	Globocan 2018 (2)
Proporção não metastático resistente à castração			2,0%	Liede <i>et al.</i> (2013) (4)
Proporção alto risco			65,0%	Hernandez <i>et al.</i> (2015) (5)
População masculina - Saúde Suplementar			21.977.727	SIB/ANS/MS (07/2018) (6)
2021	2022	2023	2024	2025
149	190	192	193	194

Cada ano apresenta o número de pacientes iniciando tratamento. No primeiro ano, 2021, consta a população prevalente elegível e os demais anos a população incidente elegível. Os cálculos foram realizados seguindo cada coorte de paciente por 5 anos sendo aplicados os custos anuais retirados do modelo de custo-efetividade (Tabela 6).

Tabela 6. Custo anual de tratamento

Parâmetro	Ano 1 (R\$)	Ano 2 (R\$)	Ano 3 (R\$)	Ano 4 (R\$)	Ano 5 (R\$)
Apalutamida	145.117,75	145.674,06	135.055,48	114.710,68	84.456,42
Enzalutamida	144.769,17	142.942,81	138.046,88	132.434,90	126.095,21
ADT ¹	39.232,40	103.333,79	121.989,66	112.175,33	92.654,28

6.1.1.7 Análise de sensibilidade

Para cobrir as incertezas dos parâmetros utilizados na análise de impacto orçamentário, uma análise de sensibilidade determinística foi desenvolvida. Valores mínimos e máximos do valor basal de cada parâmetro foram estimados à fim de avaliar como esses afetam o resultado final do impacto orçamentário.

6.1.2 Resultados

Os resultados de impacto orçamentário par as três situações de incorporação propostas estão apresentados nas Tabela 7, Tabela 8 e Tabela 9.

Além de todos os parâmetros variados no modelo de custo-efetividade foram também variados os dados epidemiológico para análise de sensibilidade determinística. Os resultados estão apresentados nas Figura 4, Figura 5 e Figura 6.

Tabela 7. Impacto orçamentário – Situação 1

Ano	Cenário Atual (R\$)	Cenário Alternativo (R\$)	TOTAL (R\$)
2021	5.828.735	12.121.266	6.292.531
2022	22.823.812	34.414.348	11.590.536
2023	45.323.969	59.877.964	14.553.995
2024	67.274.791	83.837.419	16.562.627
2025	86.060.225	103.863.330	17.803.105
TOTAL	227.311.532	294.114.326	66.802.794

Figura 4. Análise de sensibilidade determinística – Situação 1

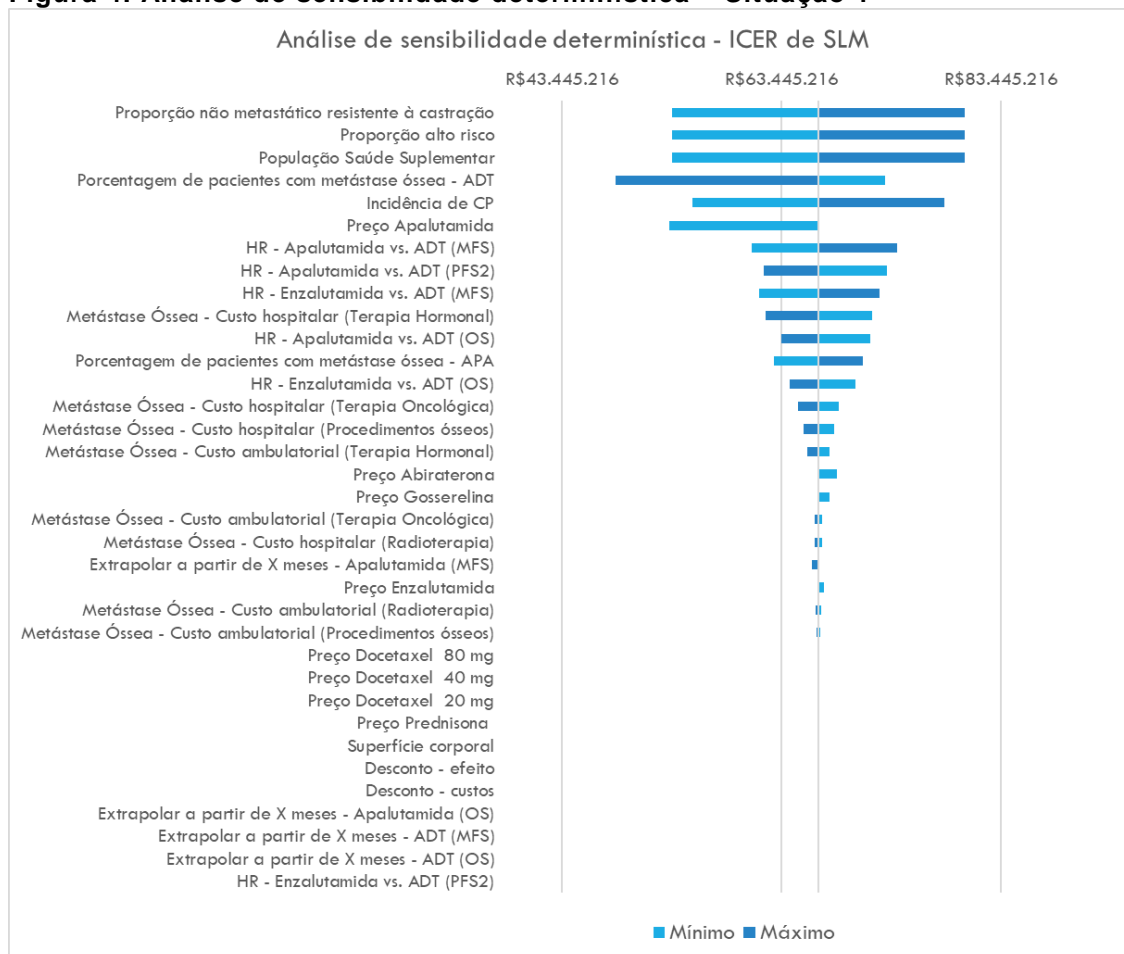


Tabela 8. Impacto orçamentário – Situação 2

Ano	Cenário Atual (R\$)	Cenário Alternativo (R\$)	TOTAL (R\$)
2021	10.532.596	14.468.017	3.935.421
2022	31.623.810	37.259.718	5.635.908
2023	56.772.255	61.987.437	5.215.183
2024	81.446.418	86.256.843	4.810.425
2025	103.810.623	107.541.514	3.730.890
TOTAL	284.185.702	307.513.529	23.327.827

Figura 5. Análise de sensibilidade determinística – Situação 2

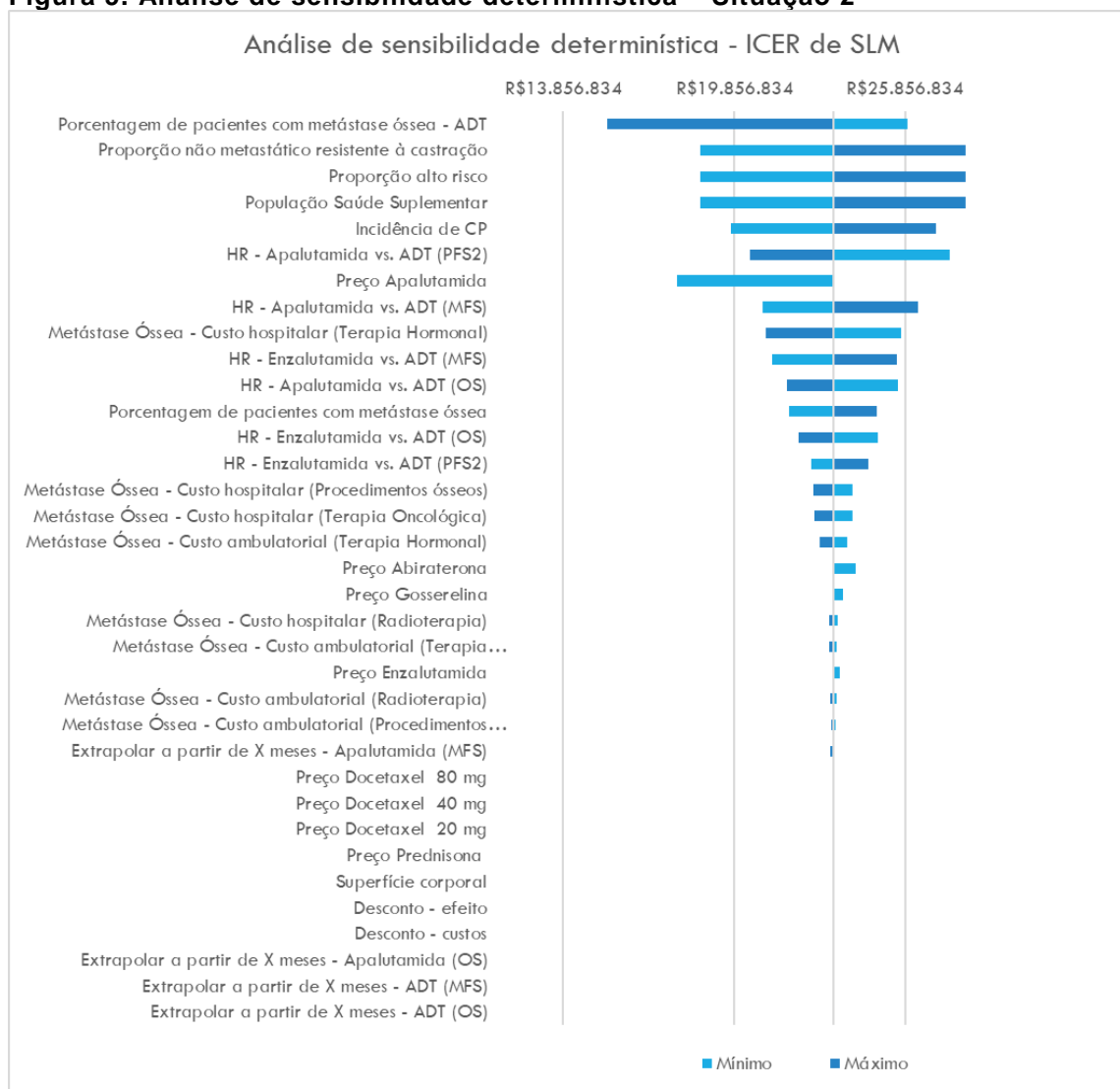
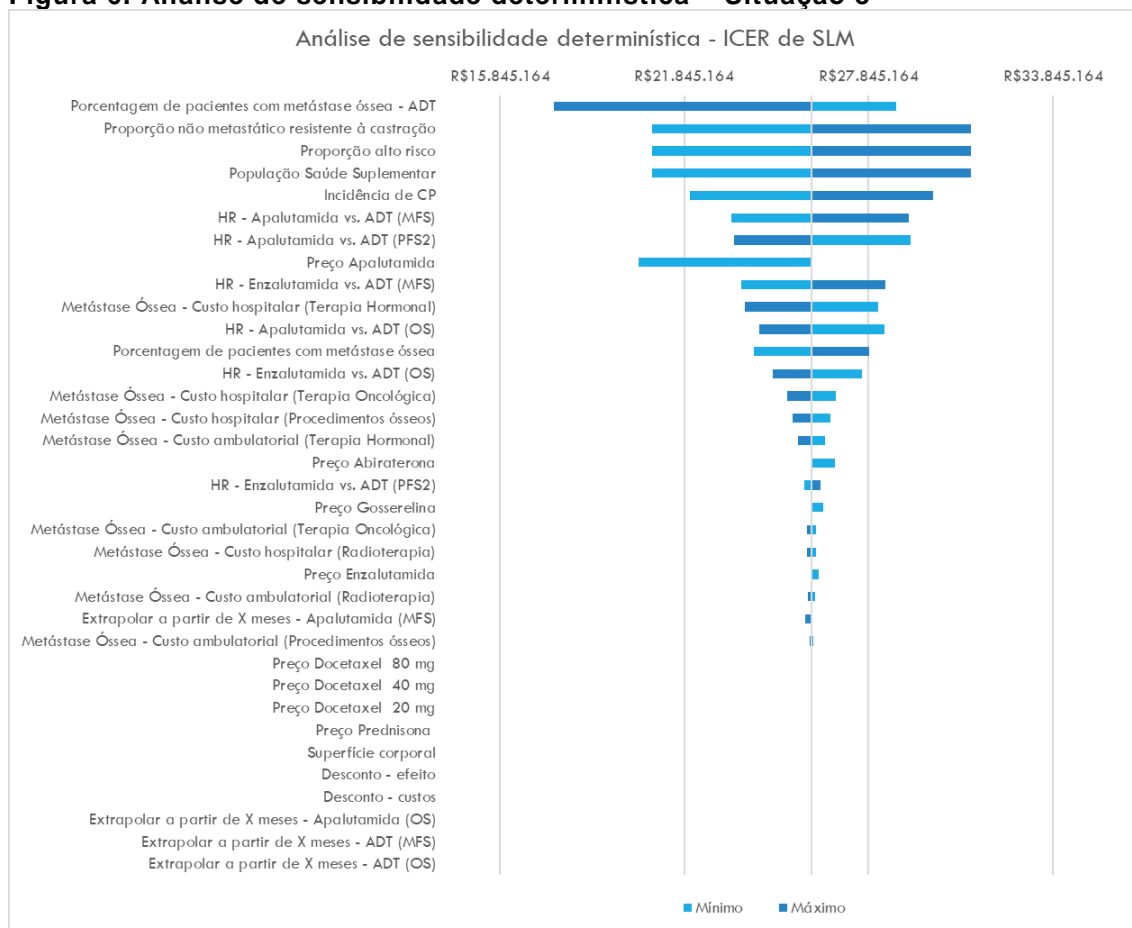


Tabela 9. Impacto orçamentário – Situação 3

Ano	Cenário Atual (R\$)	Cenário Alternativo (R\$)	TOTAL (R\$)
2021	10.532.596	14.462.839	3.930.242
2022	31.623.810	37.212.501	5.588.691

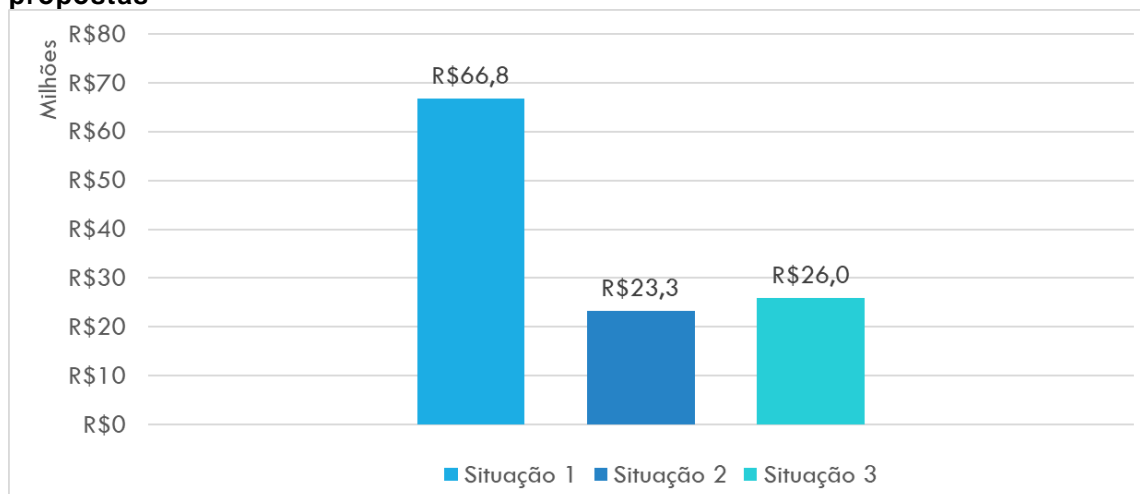
2023	56.772.255	62.984.739	6.212.484
2024	81.446.418	86.894.344	5.447.926
2025	103.810.623	108.616.378	4.805.755
TOTAL	284.185.702	310.170.801	25.985.099

Figura 6. Análise de sensibilidade determinística – Situação 3



A Figura 7 faz uma comparação dos impactos orçamentários nas diferentes situações propostas.

Figura 7. Comparação de impacto orçamentário em 5 anos das situações propostas



Gastos na saúde suplementar

O resultado de impacto orçamentário foi comparado aos gastos totais na saúde suplementar em 2017. Segundo o tabnet da ANS de receitas e despesas, em 2017 as despesas totais foram de aproximadamente R\$ 193 bilhões (9). Calculamos a representatividade do impacto orçamentário nas três situações propostas com relação aos gastos na saúde suplementar. Os resultados estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Representatividade nos gastos da saúde suplementar

	2021	2022	2023	2024	2025
Crescimento anual estimado (7)	-	0,708%	0,678%	0,647%	0,618%
Número total de beneficiários (6)	47.118.974	47.452.712	47.774.262	48.083.546	48.380.557
Mensalidade por beneficiário	R\$341,59	R\$339,19	R\$336,90	R\$334,74	R\$332,68
Situação 1					
Mensalidade incremental por beneficiário	R\$0,01113	R\$0,02035	R\$0,02539	R\$0,02870	R\$0,03067
Representatividade do impacto orçamentário	0,0033%	0,0060%	0,0075%	0,0086%	0,0092%
Situação 2					

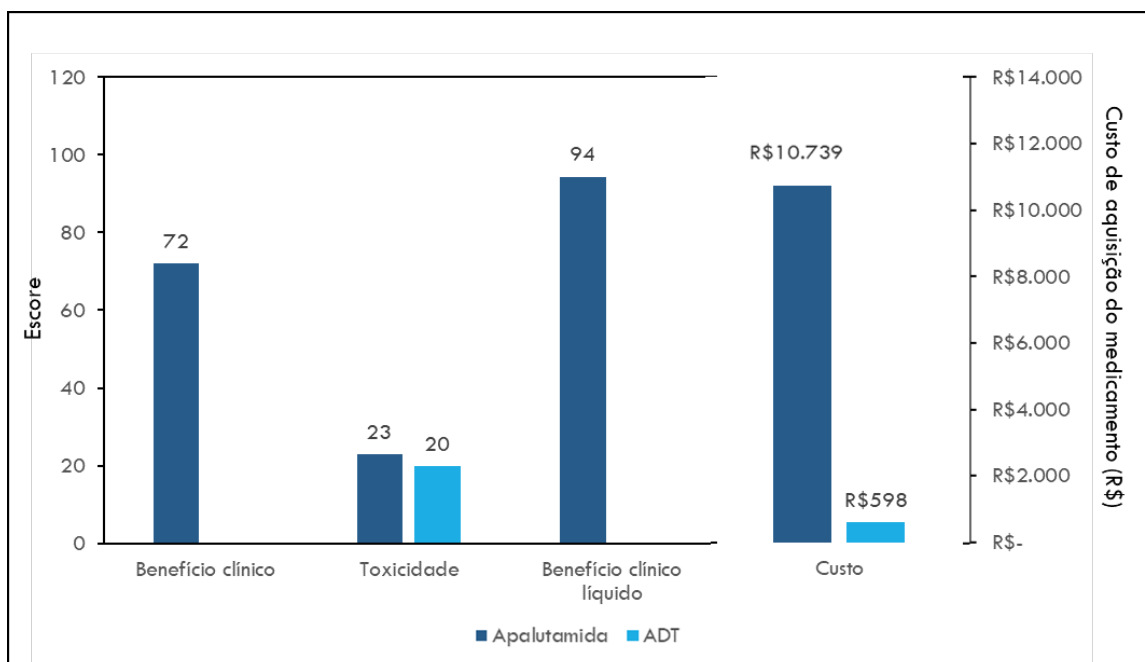
	2021	2022	2023	2024	2025
Mensalidade incremental por beneficiário	R\$0,00696	R\$0,00990	R\$0,00910	R\$0,00834	R\$0,00643
Representatividade do impacto orçamentário	0,0020%	0,0029%	0,0027%	0,0025%	0,0019%
Situação 3					
Mensalidade incremental por beneficiário	R\$0,00695	R\$0,00981	R\$0,01084	R\$0,00944	R\$0,00828
Representatividade do impacto orçamentário	0,0020%	0,0029%	0,0032%	0,0028%	0,0025%

Devido a progressão mais rápida dos pacientes em uso de ADT, os custos a longo prazo do tratamento são semelhantes aos custos dos pacientes em uso de apalutamida. Desta forma, com a participação de mercado utilizada no impacto orçamentário anual da incorporação, nas três situações propostas, tem-se uma baixa representatividade com relação aos gastos de saúde suplementar mais recentes.

6.2 Análise ASCO value framework

O ASCO *value framework* é uma ferramenta que permite avaliar o valor de um regime terapêutico particular. Os principais elementos incluem o benefício clínico, a toxicidade e o custo de aquisição mensal da terapia (10). A comparação entre apalutamida e ADT está demonstrada na Figura 8, onde está evidenciado o valor clínico da apalutamida com 72% de redução de risco de metástase e toxicidade comparável ao ADT. O questionário da ASCO com detalhes da análise está apresentado no ANEXO.

Figura 8. Análise ASCO value framework



7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências apresentadas nesse dossiê demonstram que comparada à monoterapia com ADT, a adição de apalutamida no tratamento de pacientes com nmCPRC apresenta benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes em relação a SLM e progressão sintomática da doença, com perfil toxicológico favorável e sem detrimento à qualidade de vida dos pacientes.

Como visto nas seções anteriores, dados do estudo SPARTAN mostraram que a apalutamida diminui o risco de progressão para metástase ou morte em 72% e melhora a mediana de SLM em mais de 2 anos em pacientes com nmCPRC (11). Esse benefício é de extrema importância para esse grupo de pacientes, visto que, pela história natural da doença, quase 90% desenvolverão metástases ósseas (12,13). Nesse ponto, o prognóstico da doença piora drasticamente, com impacto negativo significativo na qualidade de vida e aumento da mortalidade (14). Adiar a progressão do câncer para o estado de doença metastática é, portanto, essencial para pacientes com nmCPRC.

Tendo em vista que a população de pacientes com nmCPRC de alto risco apresentam um risco de morte quatro vezes maior em comparação aos demais (15), um resultado de aumento de 2 anos na SLM atende exatamente às demandas dessa população uma vez que a está comprovada a correlação deste desfecho com a SG (16).

Com base nesses dados, a FDA e EMA aprovaram Erleada® (apalutamida) em combinação com ADT para o tratamento de pacientes com nmCPRC (17,18). A aprovação do FDA foi concedida com o *status* de *Priority Review designation*, que tem como objetivo agilizar o desenvolvimento e a revisão de terapias que, se aprovadas, podem oferecer melhorias significativas na segurança e eficácia do tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças graves quando comparadas ao tratamento padrão. Em outubro de 2018, a ANVISA aprovou o medicamento para a mesma indicação (19).

Isto torna a apalutamida uma opção de tratamento eficaz e segura para pacientes com nmCPRC. A inclusão deste medicamento no rol da ANS irá proporcionar uma melhora clínica considerável aos pacientes com nmCPRC de alto risco atendidos na saúde suplementar, que atualmente estão desassistidos com o uso de terapias que não apresentam benefícios clinicamente relevantes.

Além dos benefícios clínicos, a apalutamida representa um uso racional do dinheiro empregado pelo gestor de saúde, tendo em vista que, ao evitar a metástase este medicamento desonera os recursos que seriam utilizados com outros procedimentos, mostrando ser custo-efetiva em relação ao ADT. Por fim, a apalutamida é um tratamento para uma população-alvo de pacientes pequena e específica, além de

possuir uma duração bem definida do tratamento, o que leva um impacto orçamentário previsível e gerenciável, que será aplicado para uma terapia de grande valor clínico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saúde M da. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Análise de Impacto Orçamentário Manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2014;
2. GLOBOCAN. Estimated number of prevalent cases (1-year) as a proportion in 2018, prostate, males, all ages [Internet]. 2018. Available from: http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=1&cancer=27&type=2&statistic=1&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&grou
3. INCA. ESTIMATIVA | 2018 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2018. Available from: <http://www1.inca.gov.br/estimativa/2018/sintese-de-resultados-comentarios.asp>
4. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2013 May 20;31(15_suppl):e16052–e16052. Available from: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
5. 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. Canada; 2015 Aug;22(4):7858–64.
6. ANS. Como Participar da Atualização do Rol - Quantidade de beneficiários de planos privados de saúde. 2018.
7. IBGE. Estimativas da População. 2018.
8. INCA. ESTIMATIVA | 2018 - Incidência de Câncer no Brasil. 2018.
9. ANS. Dados e Indicadores do Setor [Internet]. 2018. Available from: <http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor>
10. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS, Blayney DW, Dicker AP, Ganz PA, et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. J Clin Oncol. 2016;34(24):2925–34.
11. M.R. S, F. S, S. C, S. O, B.A. H, J.N. G, 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>
12. Bubendorf L, Schopfer 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. United States; 2000 May;31(5):578–83.
13. Coleman RE. Skeletal complications of malignancy. Cancer. United States; 1997 Oct;80(8 Suppl):1588–94.

14. Burbridge C, Randall JA, Symonds T, Lawson J, Dearden L, McQuarrie K, et al. Qualitative study to understand the emotional response to a metastatic diagnosis in castration-resistant prostate cancer. J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2018 Sep 25;36(30_suppl):201. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.30_suppl.201
15. Aly M, Hashim M, Heeg B, Liwing J, Leval A, Mehra M, et al. Time-to-event Outcomes in Men with Nonmetastatic Castrate-resistant Prostate Cancer-A Systematic Literature Review and Pooling of Individual Participant Data. Eur Urol Focus. Netherlands; 2018 Apr;
16. Smith MR, Mehra M, Nair S, Lawson J, Small EJ. Association of metastasis-free survival (MFS) and overall survival (OS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). J Clin Oncol [Internet]. American Society of Clinical Oncology; 2018 May 20;36(15_suppl):5032. Available from: https://doi.org/10.1200/JCO.2018.36.15_suppl.5032
17. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves apalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer [Internet]. 2018. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm596796.htm>
18. European Medicines Agency. Erleada [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/erleada>
19. Brasil. Anvisa. Consulta a produtos [Internet]. 2019 [cited 2019 Feb 6]. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/medicamentos/consultas>

8 ANEXO

Tabela 11. ASCO value framework – apalutamida^a

PASSO 1 : Determinar o BENEFÍCIO CLÍNICO do medicamento		
1.A. Foi reportado HR (hazard ratio) para morte? NÃO^b	SIM. Atribua um escore de HR para morte subtraindo a HR de 1 e, em seguida, multiplicando o resultado por 100. Escreva esse número na caixa denominada “HR Score (morte)”. Prossiga para 1.F. NÃO. Prossiga para 1.B.	HR Score (morte)
1.B. Se não foi reportado HR para morte, foi reportado mediana de sobrevida global (SG)? NÃO	SIM. Atribua um escore de SG calculando a diferença percentual na sobrevida global mediana entre os dois tratamentos e multiplique o resultado por 100. Escreva esse número na caixa denominada “SG Score”. Prossiga para 1.F. NÃO. Prossiga para 1.C.	SG Score
1.C. Se não foi reportado HR para sobrevida global, foi reportado HR para progressão da doença? SIM	SIM. Atribua um escore de HR para a progressão da doença subtraindo a HR de 1, multiplicando o resultado por 100 e multiplicando esse número por 0,8. Escreva esse número na caixa “HR Score (progressão)”. Prossiga para 1.F. NÃO. Prossiga para 1.D.	HR Score (progressão) 72
1.D. Se não foi reportado HR para progressão da doença, houve relato de sobrevida livre de progressão mediana (PSF)?	SIM. Atribua um escore para PFS calculando a diferença percentual na sobrevida livre de progressão mediana entre os dois regimes e multiplique o resultado por 100. Multiplique esse número por 0,8. Escreva esse número na caixa “PFS Score”. Prossiga para 1.F. NÃO. Prossiga para 1.E.	PSF Score
1.E. Se não houve relato de PFS, foi reportada taxa de resposta (RR)?	SIM. Atribua um escore para RR somando as taxas de resposta completa (CR) e resposta parcial (PR), multiplique por 100 e, em seguida, multiplique esse número por 0,7. Escreva esse número na caixa “RR Score”. Prossiga para 1.F.	RR Score
1.F. Calcule o <i>Clinical Benefit Score</i> (Escore de Benefício Clínico)	Insira a pontuação para HR morte, SG mediana, HR PFS ou PFS mediana. Nota: Você deve ter uma pontuação para apenas 1 dos escores de benefícios clínicos acima. Escreva o total na caixa denominada “Benefício Clínico”. Prossiga para o Passo 2.	Benefício Clínico 72
PASSO 2: Determine a TOXICIDADE do medicamento		
O novo regime representa uma melhora na toxicidade em comparação ao padrão de tratamento / comparador? NÃO	Para cada um dos regimes a serem avaliados, compare o número e a frequência de toxicidades clinicamente relevantes e atribua um Escore de Toxicidade, como mostrado abaixo. Cada toxicidade clinicamente significativa (isto é, excluir apenas os resultados de laboratório) é atribuída uma pontuação entre 0,5 e 2,0 com base no grau e frequência: Para cada toxicidade de grau 1 ou 2 com uma frequência <10%, registrar 0,5 ponto. Para cada toxicidade de grau 1 ou 2 com uma frequência ≥ 10%, registrar 1,0 ponto. Para cada toxicidade de grau 3 ou 4 com uma frequência <5%, registre 1,5 pontos. Para cada toxicidade de grau 3 ou 4 com frequência ≥ 5%, registrar 2,0 pontos.	Toxicidade Score 3,6

	<p>Calcule o número total de pontos de toxicidade para cada regime. Calcule a diferença percentual nos pontos de toxicidade total entre os dois regimes, depois multiplique por 20 para obter um escore de toxicidade. Se o regime que está sendo avaliado for mais tóxico do que o comparador, subtraia o escore de toxicidade do regime do escore de benefício clínico. Se o regime for menos tóxico do que o comparador, adicione o escore de toxicidade do regime ao escore de benefício clínico. Se houver toxicidades relacionadas ao tratamento sintomático não resolvido 1 ano após o término do tratamento, subtraia 5 pontos adicionais do escore de benefício clínico. O máximo de pontos que podem ser concedidos é 20. Prossiga para o Passo 3.</p>	
PASSO 3: Determine PONTOS DE BONUS		
<p>3.A. CAUDA DA CURVA. Identifique o ponto de tempo na curva de sobrevivência que é 2X a mediana OS (ou PFS) do regime de comparação. Existe uma melhoria de 50% ou mais na proporção de pacientes vivos com o regime de teste neste momento (supondo que > 20% sobrevivam com o padrão)?</p> <p>SIM</p>	<p>SIM. Se sim, conceda 20 pontos se a melhora for na SG e 16 pontos (0,8 x 20) se a melhora for no PFS, e coloque esse número na caixa chamada "Bônus Cauda da Curva". Prossiga para o Passo 3.B.</p> <p>NÃO. Nenhum bônus é concedido. Prossiga para o Passo 3.B.</p>	<p>BÔNUS Cauda da Curva</p> <p>16</p>
<p>3.B. PALIAÇÃO. Uma melhora nos sintomas relacionados ao câncer é relatada?</p> <p>SIM</p>	<p>SIM. Se for relatada uma melhora estatisticamente significativa nos sintomas relacionados ao câncer para o regime que está sendo avaliado, conceda 10 pontos e coloque esse número na caixa denominada "Bônus Palição". Prossiga para o Passo 3.C.</p> <p>NÃO. Nenhum bônus é concedido. Prossiga para o Passo 3.C.</p>	<p>BÔNUS Palição</p> <p>10</p>
<p>3.C. BÔNUS DE QV. Existe relato de melhora na QV?</p> <p>NÃO</p>	<p>SIM. Se uma melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida for relatada para o regime avaliado, conceda 10 pontos e coloque esse número na caixa denominada "Bônus QV". Prossiga para o Passo 3.D.</p> <p>NÃO. Nenhum bônus é concedido. Prossiga para o Passo 3.D.</p>	<p>BÔNUS QV</p> <p>0</p>
<p>3.D. BÔNUS DE INTERVALO LIVRE DE TRATAMENTO. Existe relato de intervalo livre de tratamento?</p> <p>NÃO</p>	<p>SIM. Se uma melhora estatisticamente significativa no intervalo livre de tratamento for relatada para o regime avaliado, multiplique a melhoria percentual por 20 e aplique os pontos na caixa "Bônus Intervalo livre de tratamento". Prossiga para o Passo 3.E.</p> <p>NÃO. Nenhum bônus é concedido. Prossiga para o Passo 3.E.</p>	<p>BÔNUS Intervalo livre de tratamento</p> <p>0</p>
<p>3.E. Calcule o total de pontos de Bônus</p>	<p>Some os pontos de Bônus Cauda da Curva (3.A), os pontos de Bônus de Palição (3.B), os pontos de Bônus QV (3.C) e os pontos de Bônus de Intervalo Livre de Tratamento (3.D.). Escreva esse número na caixa chamada " Bônus Total". O máximo de pontos disponíveis para os pontos de bônus é 60. Prossiga para o Passo 4.</p>	<p>BÔNUS TOTAL</p> <p>26</p>

PASSO 4: Determine o BENEFÍCIO LÍQUIDO EM SAÚDE (Net Health Benefit)				
Calcule o Benefício Líquido em Saúde		Some o escore de benefício clínico (Passo 1), o escore de toxicidade (Passo 2) e os pontos de bônus (Passo 3). Isso gera uma pontuação líquida de benefícios de saúde. Escreva esse número na caixa “Net Health Benefit”. Siga para o Passo 5.		Net Health Benefit 94
PASSO 5. Determine os CUSTOS de tratamento para o regime avaliado				
Inserir o custo de aquisição de medicamentos (DAC) e co-pagamento do paciente com base no custo mensal do tratamento				Custo (por mês) DAC: R\$ 10.738,39 Pagamento do Paciente: 100%
PASSO 6: Resumo da avaliação: Framework Doença Oncológica Avançada				
Benefício clínico	Toxicidade	Pontos de Bônus	Benefício líquido em saúde	Custo (por mês)
72	3,6	26	94	DAC: R\$ 10.738,89 Pagamento do Paciente: R\$ 10.738,89

a Os escores foram avaliados a partir das publicações do estudo SPARTAN (Smith 2018 e Saad 2018)

b A HR reportada foi para metástase ou morte (de forma agrupada)