

**Dossiê ANS – ERLEADA® (APALUTAMIDA) para o
tratamento de câncer de próstata não metastático
resistente a castração**

Dr. Renan Orsati Clara

**Gerente Geral
Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
SBOC**

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**Avaliação Econômica em Saúde – ERLEADA® (apalutamida) para o
tratamento de câncer de próstata não metastático resistente a
castração**

Avaliação Econômica em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do ERLEADA para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente a castração. Este presente dos siê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo
2019

Sumário

1.	ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA	6
1.1.	Métodos.....	6
1.2.	Resultados	6
2.	ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA – MÉTODOS.....	8
2.1.	Pergunta	8
2.2.	População – alvo.....	8
2.3.	Desenho do Estudo	8
2.4.	Perspectiva da Análise	9
2.5.	Comparadores	9
2.6.	Taxa de desconto.....	9
2.7.	Horizonte Temporal	9
2.8.	Tipo de análise econômica.....	10
2.9.	Estrutura do Modelo	10
3.	DADOS DE EFICÁCIA.....	11
3.1.	Sobrevida livre de metástase e sobrevida global	11
3.2.	Pós – progressão	14
4.	DADOS RELACIONADOS AOS CUSTOS	14
4.1.	Eventos Adversos.....	15
4.2.	Probabilidade de Eventos Adversos.....	15
4.3.	Custo de tratamento do paciente livre de metástase	17
4.4.	Custo de tratamento do paciente progredido	17
4.5.	Cálculo da Razão de Custo – Efetividade Incremental.....	19
4.6.	Premissas e Limitações	19
5.	Resultados: Razão de Custo – Efetividade Incremental	20
5.1.	Análise de Sensibilidade Determinística	22
5.2.	Análise de Sensibilidade Probabilística.....	23
6.	Referências Bibliográficas.....	26

LISTA DE ABREVIações

SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
QALY	<i>Quality adjusted life-years</i>
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
CPRC	Câncer de próstata resistente à castração
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
mCRPC	<i>Metastatic castration-resistant prostate cancer</i>
nmCRPC	<i>Non-metastatic castration-resistant prostate cancer</i>
USD	<i>Dólar americano</i>
ADT	Androgen deprivation therapy
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
MFS	<i>Metastatic free survival</i>
IC	Intervalo de confiança
ICER	<i>Incremental cost effectiveness analysis</i>
PSA	<i>Prostate-Specific Antigen</i>

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema dos estados de saúde utilizados no modelo econômico.	10
Figura 2. Sobrevida livre de metástase – Extrapolação Kaplan Meier.	11
Figura 3. Sobrevida livre de metástase – Extrapolação Kaplan Meier.	12
Figura 4. Sobrevida Global – Extrapolação da curva de Kaplan Meier.	13
Figura 5. Sobrevida Global – Extrapolação da curva de Kaplan Meier.	13
Figura 6. Extrapolação da curva de sobrevida livre de metástase da enzalutamida – estudo PROSPER.	14

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros da extrapolação da curva de sobrevida livre de metástase.	11
Tabela 2. Parâmetros da extrapolação da curva de sobrevida global.	12
Tabela 3. Frequência de eventos adversos graus 3 e 4 (estudo SPARTAN).	15
Tabela 4. Eventos adversos – probabilidade por ciclo por tratamento.	16
Tabela 5. Recursos utilizados no tratamento da hipertensão.	16
Tabela 6. Custo para o tratamento de paciente que progredido – metástase (6).	18
Tabela 7. Distribuição de tratamentos.	18
Tabela 8. Razão de Custo – Efetividade Incremental.	20
Tabela 9. Análise de sensibilidade determinística da custo – efetividade incremental.	23

1. ESTUDOS DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1. Métodos

Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados MEDLINE, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e na *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Scientific Presentations Database* para encontrar estudos de avaliação econômica de apalutamida (Erleada®) no tratamento de CPRC não metastático. A busca por relatórios de avaliação de tecnologias em saúde foi realizada nas seguintes agências internacionais: *National Institute for Health and Care Excellence*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* e *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*.

1.2. Resultados

No Reino Unido, o pedido de avaliação da apalutamida (Erleada®) pelo NICE data de 13 de fevereiro de 2018, com o número de processo STA 2018 ID 1174. O período previsto de consulta é até 16 de outubro de 2019.

Na Austrália, não foi encontrada referência à análise da apalutamida (Erleada®) pelo PBAC. Nos Estados Unidos, o Institute for Clinical and Economic Review (ICER) está avaliando as drogas anti-androgênicas para populações de alto risco, incluindo a apalutamida (Erleada®), a enzalutamida e a abiraterona.

1.3. CADTH

No Canadá, a apalutamida (Erleada®) foi submetida ao CADTH em 16 de abril de 2018, com o número de projeto pCODR 10133. A estrutura do modelo econômico considerou três estados de saúde: sobrevida livre de metástase, progressão para metástase e morte. Em conclusão, o comitê recomenda a incorporação de apalutamida em combinação com ADT para o tratamento de nmCRPC em pacientes de alto risco com a premissa de uma análise de custo-efetividade mais aceitável, diferente do resultado atual considerando o preço submetido. O comitê também se mostrou satisfeito com a apalutamida por conta do atraso do avanço da doença, progressão sintomática, gerenciamento dos eventos adversos, uma forma adicional de tratamento e pelo não detrimento da qualidade de vida do paciente (1). Apesar da recomendação, a apalutamida em combinação com ADT para o tratamento de nmCRPC não foi considerada custo-efetiva se comparado ao ADT em monoterapia em virtude do preço que a droga foi submetida no país. A análise de impacto orçamentário foi considerada subestimada, por exemplo, a população elegível considerada foi apenas para a província de Ontario,

que representa 38,5% de todos os casos de câncer de próstata no Canadá, logo o impacto orçamentário seria maior se a estimativa englobasse todo o Canadá.

1.4. Zhou e Han, 2018

Uma análise de custo-efetividade do tratamento com apalutamida (Erleada®) em câncer de próstata não metastático resistente à castração foi publicada, sob o ponto de vista da sociedade nos Estados Unidos. Neste estudo, Zhou e Han 2018 compararam a apalutamida(Erleada®) com placebo em primeira linha e, após progressão, consideraram o tratamento em segunda linha com abiraterona e prednisona, enzalutamida, docetaxel e sipuleucel-T. O tipo de modelagem utilizado foi a modelagem Markov, provavelmente coorte, e contemplando três estados de saúde: doença estável, doença progredida e morte. Desfechos de eficácia foram obtidos a partir do estudo SPARTAN, e dados de qualidade de vida e custos foram obtidos de outros estudos na literatura e dados de reembolso do governo, não detalhados na publicação. (2)

Como resultado da análise, os autores estimaram que a incorporação da apalutamida (Erleada®) para essa indicação resultaria em um gasto adicional de USD 161,000 pelo sistema nessa perspectiva, para cada ano de vida ganho, ajustado à qualidade de vida, quando considerado “não tratamento” como comparador. A análise de sensibilidade mostrou que os parâmetros mais sensíveis da análise são a sobrevida global e os custos. Uma vez que este estudo se encontra disponível apenas sob a forma de *abstract*, a avaliação da metodologia e resultados é limitada (2).

2. ANÁLISE ECONÔMICA COMPLETA – MÉTODOS

2.1. Pergunta

O objetivo desta análise econômica completa foi determinar os custos e efeitos de apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT para o Sistema de Saúde Suplementar no Brasil, no tratamento do nmCRPC em comparação com ADT (acetato de goserrelina).

Pergunta de pesquisa: Da perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil e considerando custos e efeitos em saúde, a apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT são preferíveis à(s) alternativa(s) atualmente disponíveis no Sistema para tratamento de nmCRPC?

Nesta análise econômica, os objetivos específicos são:

- Determinar os comparadores relevantes para os apalutamida(Erleada®) em combinação com ADT sob a perspectiva considerada;
- Determinar o tipo de análise econômica completa mais adequada;
- Desenvolver uma análise de custo-efetividade incremental da apalutamida(Erleada®) em combinação com ADT comparado ao ADT em monoterapia;
- Analisar o impacto orçamentário da possível incorporação de apalutamida (Erleada®) no Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

2.2. População – alvo

A população considerada nesta análise é aquela indicada para o uso aprovado de apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), ou seja, pacientes adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração (3), com alto risco, ou seja, que apresentavam tempo de duplicação (PSADT) do Antígeno Prostático Específico (PSA) ≤ 10 meses.

2.3. Desenho do Estudo

O desenvolvimento da presente análise econômica seguiu a Diretriz para elaboração de Estudos de avaliação Econômica de Tecnologias do Ministério da Saúde no Brasil (4).

2.4. Perspectiva da Análise

O modelo considera a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar no Brasil.

2.5. Comparadores

Uma vez que a indicação da apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT é indicado para o tratamento de nmCRPC, outros possíveis comparadores existentes nessa indicação e na perspectiva considerada foram levantados. Atualmente, o tratamento existente no Sistema de Saúde Suplementar na indicação nmCRPC é o ADT. O ADT foi utilizado em combinação com a apalutamida (Erleada®) no estudo SPARTAN (5), sendo um dos mais utilizados o acetato de goserrelina.

A enzalutamida está no rol de procedimento da ANS, mas com aprovação para o tratamento de pacientes mCRPC na falha de quimioterapia ou ADT. Atualmente não está disponível no tratamento de pacientes nmCRPC, dado que sua aprovação regulatório ocorreu durante a revisão para o rol de 2020. Por conta deste fator, a enzalutamida não foi considerada como comparador no modelo econômico.

Portanto, o comparador considerado no modelo como ADT é o acetato de goserrelina.

2.6. Taxa de desconto

A taxa de desconto de 5% foi atribuída aos custos e resultados de eficácia, de acordo com a diretriz brasileira de desenvolvimento de análises econômicas completas (4).

2.7. Horizonte Temporal

De forma a simular adequadamente o curso natural do nmCRPC e o provável impacto do apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT sobre o mesmo, foi selecionado um tempo horizonte de 10 anos.

2.8. Tipo de análise econômica

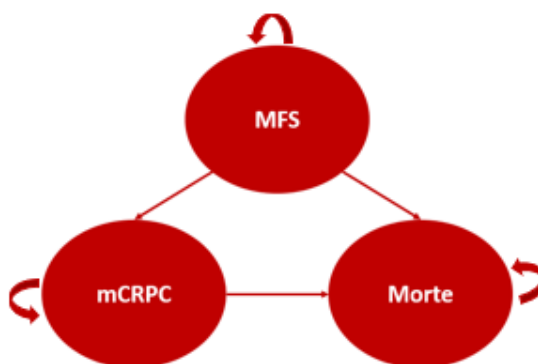
Com base na revisão sistemática realizada sobre dados de eficácia e segurança de apalutamida (Erleada®) em combinação ao ADT, identificou-se que a terapia é superior ao tratamento do ADT em monoterapia para os pacientes com nmCRPC.

Desta forma, foi desenvolvida uma análise de custo-efetividade, em que os resultados são representados sob a forma de custo incremental por ano de vida ganho ajustado à sobrevida livre de metástase (SLM).

2.9. Estrutura do Modelo

Um modelo de decisão foi desenvolvido utilizando o software Microsoft Excel®. O curso da doença foi simulado utilizando um *partitioned survival model*. O modelo inclui um total de três estados de saúde: livre de metástase, progressão para metástase e morte.

Figura 1. Esquema dos estados de saúde utilizados no modelo econômico.



Nota: mCRPC: metastatic castration-resistant prostate cancer; MFS: metastasis-free survival

Assumiu-se que os pacientes que ainda não tenham progredido estejam todos em tratamento. A proporção dos pacientes em cada ponto no tempo que se encontram ainda vivos ou em progressão, é calculada a partir da subtração dos pacientes ainda vivos (SG) e dos pacientes que ainda não progrediram (MFS). Assim, assume-se que a curva de SG represente tanto a mortalidade dos pacientes ainda não progredidos e dos pacientes progredidos para metástase.

3. DADOS DE EFICÁCIA

3.1. Sobrevida livre de metástase e sobrevida global

Com base nos dados do estudo SPARTAN (5) foi realizada a extrapolação das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de metástase. Os dados foram avaliados por meio das distribuições de probabilidade mais comumente empregadas (exponencial, Weibull, log – normal e log – logística). Foi utilizado o pacote survival do software R. As curvas de Kaplan-Meier do estudo foram extrapoladas. Os critérios de informação Akaike (AIC) e o de informação Bayesiano (BIC) foram utilizados com forma de comparação entre os modelos.

Os dados da curva de sobrevida livre de metástase com base nos critérios de diagnóstico são apresentados na Tabela 1 e nas figuras 2 e 3. Foi selecionada a distribuição exponencial para apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT e a curva Log – normal para o ADT.

Tabela 1. Parâmetros da extrapolação da curva de sobrevida livre de metástase.

Terapia	Intercept	Scale
Apalutamida (Erleada®)	3,767	1,117
ADT	2,711	1,020

Figura 2. Sobrevida livre de metástase – Extrapolação Kaplan Meier.

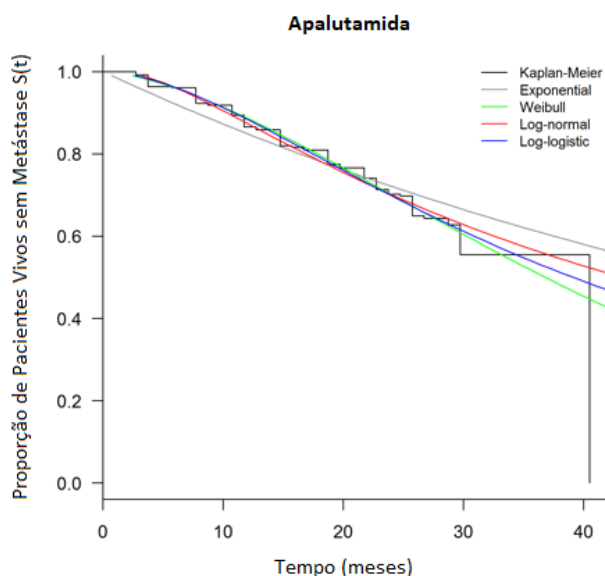
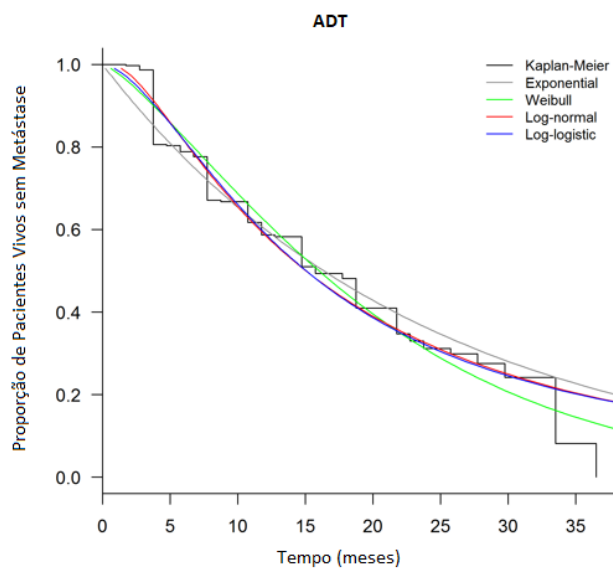


Figura 3. Sobrevida livre de metástase – Extrapolação Kaplan Meier.



Para a extrapolação da curva de sobrevida global utilizou-se a distribuição de Log – normal para a curva da apalutamida (Erleada®) e a distribuição de Weibull para o ADT. Os parâmetros da curva são apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Parâmetros da extrapolação da curva de sobrevida global.

Terapia	Intercept	Scale
Apalutamida (Erleada®)	4,364	0,883
ADT	4,173	0,468

Figura 4. Sobrevida Global – Extrapolação da curva de Kaplan Meier.

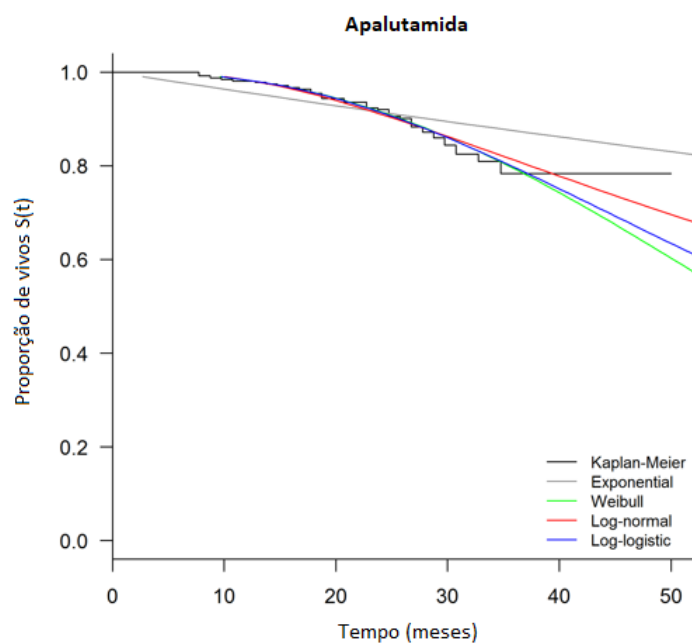
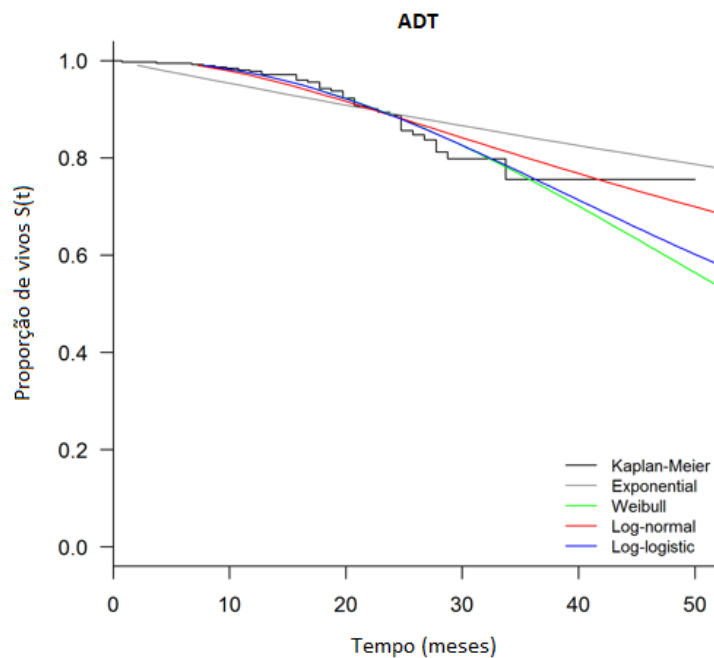
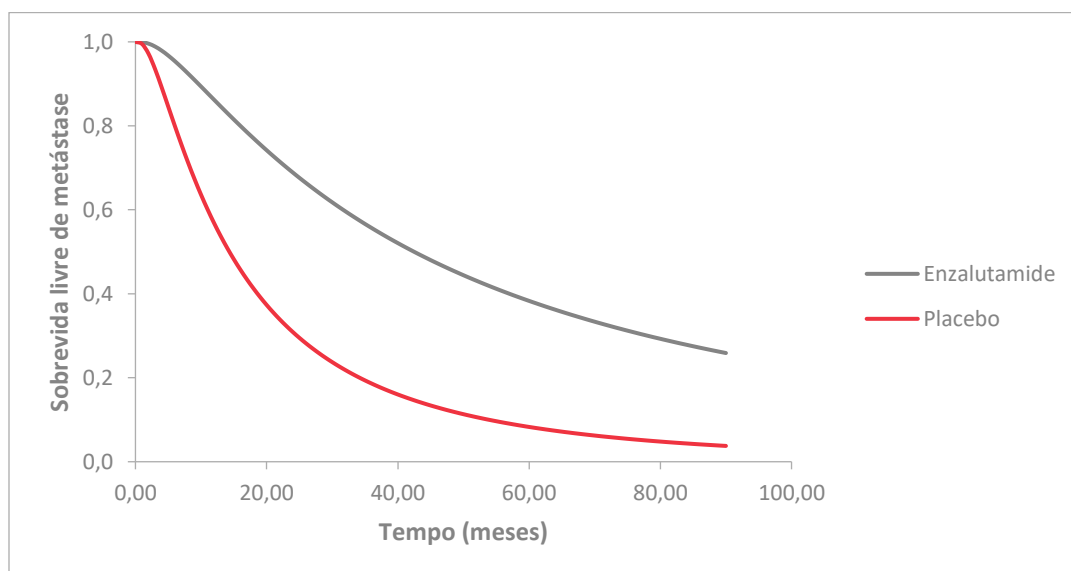


Figura 5. Sobrevida Global – Extrapolação da curva de Kaplan Meier.



Como a enzalutamida foi considerada na análise de impacto orçamentário foi feita a extrapolação da curva de sobrevida livre de metástase uma vez que os custos ao longo dos anos consideram a morte ou progressão da doença, figura 6.

Figura 6. Extrapolação da curva de sobrevida livre de metástase da enzalutamida – estudo PROSPER.



No período da análise interina do estudo SPARTAN (5) e PROSPER (6), a mediana de sobrevida global não havia sido alcançada, então apenas para fins de cálculo simplificou-se o modelo econômico considerando que não há diferença significativa.

3.2. Pós – progressão

Após a progressão da doença para metástase com apalutamida (Erleada®) ou comparador, um conjunto de opções foram considerados. Foram estimados os custos de metástase óssea e de metástase em geral (qualquer sítio exceto ósseo).

4. DADOS RELACIONADOS AOS CUSTOS

De forma a calcular os custos relacionados ao tratamento com cada comparador, foram incluídos custos diretos. Os custos descritos a seguir referem-se ao custo de tratamento do paciente no estado nmCRPC, eventos adversos, manejo da doença e manejo da doença no estado mCRPC (progridido).

4.1. Eventos Adversos

Os dados para custeio dos eventos adversos causado pelo tratamento do nmCRPC para apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT e ADT em monoterapia foram avaliados com base no estudo SPARTAN (5). Foram considerados os eventos adversos de grau 3 e 4 e que ocorreram em no mínimo 5% da população do estudo. A frequência dos eventos adversos por braço de tratamento está descrito na tabela 3.

Tabela 3. Frequência de eventos adversos graus 3 e 4 (estudo SPARTAN).

Eventos Adversos Grau 3 - 4	Apalutamida + ADT	ADT
Fadiga	0,9%	0,3%
Hipertensão	14,3%	11,8%
Erupção Cutânea	5,2%	0,3%
Diarreia	1%	0,5%
Nausea	0%	0%
Perda de Peso	1,1%	0,3%
Artralgia	0%	0%
Queda	1,7%	0,8%

O comparador utilizado como ADT foi o acetato de goserrelina. Não foram encontrados estudos que descrevam os eventos adversos do acetato de goserrelina na indicação de nmCRPC e não foram encontrados na literatura estudos que descrevam na indicação geral de câncer de próstata especificando os de grau 3-4 com incidência > 5% na população do estudo. Portanto, considerou-se como base os dados do estudo SPARTAN para o custeio dos eventos adversos relacionados ao acetato de goserrelina – ADT.

De acordo com dados do estudo SPARTAN, os eventos grau 3 – 4 com incidência > 5% foram erupção cutânea e hipertensão. No desenvolvimento do microcusteio foi considerado a *expertise* de uma oncologista clínica e de uma enfermeira auditora com experiência com vasta experiência no tratamento de pacientes oncológico, que avaliaram que não há custos significativos para o Sistema de Saúde Suplementar no tratamento da erupção cutânea. Portanto, no modelo foram incluídos os custos relacionados à hipertensão.

4.2. Probabilidade de Eventos Adversos

A probabilidade dos eventos adversos na duração total de cada estudo foi convertida em taxa momentânea e então convertida em probabilidade de ocorrência de cada evento adverso no ciclo de 28 dias, equação 1.

Equação 1. Conversão de probabilidades no tempo.

$$r = \frac{-[\ln(1 - P)]}{T}$$

$$p = 1 - \exp(-rt)$$

r: taxa; *P*: probabilidade; *T*: período de tempo; *p* : nova probabilidade; *t*: período de tempo onde *t*: 28 dias .

A tabela 4 mostra a probabilidade por ciclo de ocorrência dos eventos adversos.

Tabela 4. Eventos adversos – probabilidade por ciclo por tratamento.

Eventos Adversos Grau 3 - 4	Apalutamida + ADT	ADT
Fadiga	0,040%	0,012%
Hipertensão	0,711%	0,578%
Erupção Cutânea	0,247%	0,012%
Diarréia	0,046%	0,023%
Nausea	0,000%	0,000%
Perda de Peso	0,052%	0,012%
Artralgia	0,000%	0,000%
Queda	0,081%	0,035%

A tabela 5 mostra os recursos estimados por uma médico oncologista para o tratamento de hipertensão.

Tabela 5. Recursos utilizados no tratamento da hipertensão.

Recurso	Incidência	Quantidade	Custo Total
Atendimento no Pronto Socorro	1%	1	R\$ 0,98
Tomografia Computadorizada do crânio sem contraste	0,2%	1	R\$ 1,16
Eletroencefalograma	1%	1	R\$ 0,71
Raio X do tórax	1%	2	R\$ 1,07
Monitorização ambulatorial da pressão arterial – MAPA (24 horas)	30%	1	R\$ 97,07
Atendimento médico cardiologista	100%	1	R\$ 91,65

*Dados de incidência avaliados por um especialista da área (oncologista) e custo unitário retirado da SIMPRO 2018. Custo total é multiplicação do custo unitário pela incidência e quantidade.

O custo final do evento adverso de hipertensão considerando a probabilidade por ciclo foi de R\$ 0,20 no grupo apalutamida (Erleada®) e de R\$ 0,13 no grupo ADT monoterapia.

4.3. Custo de tratamento do paciente livre de metástase

O cálculo do custo do tratamento da apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT e do ADT (acetato de goserrelina) em monoterapia foram calculados com base na bula de cada medicamento. Considerou-se o ciclo como 28 dias. A dose de apalutamida (Erleada®) é de um comprimido por dia e o acetato de goserrelina é administrado um depot de 3,6 mg, injetado por via subcutânea na parede abdominal inferior a cada 28 dias.

O custo de tratamento de apalutamida (Erleada®) em combinação com acetato de goserrelina é de R\$ 10.726,75 por ciclo e o custo de acetato de goserrelina em monoterapia é de R\$ 703,77 por ciclo, já incluído materiais necessários para infusão (álcool swab, par de luva e curativo pós punção).

Os preços utilizados foram os preços de fábrica, com cálculo de 18% de ICMS, apresentados na lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos, atualizada a agosto 2018. Para drogas com várias apresentações disponíveis, foi considerada a média do preço CMED PF18%.

Para os cálculos de dose dos medicamentos a superfície corpórea adotada foi de 1,677 m² e peso de 64,92 Kg calculado pela média da população > 65 anos baseado nos dados divulgados pelo Census 2010 do IBGE.

Além dos custos de aquisição das drogas e administração (no caso do acetato de goserrelina – subcutâneo) também considerou-se outros possíveis custos de manejo da doença, como o custo do atendimento médico com o oncologista e urologista.

4.4. Custo de tratamento do paciente progredido

Para o manejo de pacientes no estado pós progressão (doença metastática) foram considerados os custos para o tratamento de metástase óssea ou metástase geral. A tabela 6 mostra o custo ambulatorial e hospitalar para o tratamento da metástase óssea baseado no estudo que avaliou o impacto de custo de tratamento do câncer de próstata com metástase óssea no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro.

Tabela 6. Custo para o tratamento de paciente que progredido – metástase (7).

Tipo de atendimento	Custo (mediana de 181 dias)	Custo por ciclo
Ambulatorial	R\$54.909,05	R\$8.494,22
Hospitalar	R\$63.273,46	R\$9.788,16
Custo total	R\$118.182,51	R\$18.282,38

O custo de tratamento do paciente com câncer de próstata e metástase geral (qualquer sítio exceto ósseo) foi estimado considerando a utilização das seguintes drogas: abiraterona, enzalutamida, quimioterapia (docetaxel) ou rádio-223. A premissa dos possíveis esquemas de tratamento até 3L após a progressão da doença é mostrada na tabela 7. A porcentagem de uso de cada uma das terapias foi baseada na opinião de um especialista na área.

Tabela 7. Distribuição de tratamentos.

1ª linha de mCRPC	% de uso	2ª linha de mCRPC	% de uso	3ª linha de mCRPC	% de uso
Abiraterona	70%	Quimioterapia	99%	Enzalutamida	70%
Enzalutamida	30%	Rádio-223	1%	Abiraterona	30%

A enzalutamida e abiraterona são utilizadas em combinação com ADT de acordo com bula dos medicamentos, logo o custo de tratamento do ADT também foi incluído (8) (9). Além disso, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata apontam que embora não existam dados na literatura que suportem essa conduta, os pacientes com câncer de próstata progressivo, com testosterona em níveis de castração, ainda assim precisam continuar a hormonioterapia, pois a possibilidade dos níveis de testosterona voltarem a aumentar afetam o tratamento (10). Portanto, também foi considerado o custo de tratamento do ADT em combinação com a quimioterapia e ao rádio-223 .

O tempo em cada uma das três linhas de tratamento foram estimados com base em estudos. Para o tratamento em 1L estimou-se 1,375 anos, 0,52 anos na 2L e 0,47 anos na 3L de tratamento (11-13).

Para as drogas que possuem custo de administração associados (docetaxel e rádio-223), utilizou-se da premissa que 50% utilizariam o método de port-a-cath e 50% o acesso venoso periférico.

O custo total do paciente progredido com metástase geral foi de R\$ 10.194,54 e o custo total da metástase óssea foi de R\$ 18.282,38 por ciclo e por paciente. Baseado nos dados do estudo SPARTAN, calculou-se a porcentagem de pacientes que apresentaram metástase geral e metástase

óssea de 43% e 57%, respectivamente. Assim considerando essas proporções o custo total do paciente progredido é de R\$ 14.828,23.

4.5. Cálculo da Razão de Custo – Efetividade Incremental

Com base nos parâmetros calculados de custo do tratamento de um paciente com nmCRPC e o benefício de cada regime de tratamento, foram simulados os pacientes em cada ciclo no tempo horizonte e, atribuídos os custos em cada ciclo. Os resultados de custo são calculados por estado de saúde (progressão e pós progressão).

Os benefícios em saúde são medidos em termos de diferença de sobrevida livre de metástase. O resultado determinístico final é apresentado sob a forma de razão de custo efetividade incremental (3).

Equação 2. Cálculo do ICER.

$$ICER = \frac{\text{Custo total (apalutamida + ADT)} - \text{custo total (ADT)}}{\text{SLM (apalutamida + ADT)} - \text{SLM (ADT)}}$$

* SLM = sobrevida livre de metástase

4.6. Premissas e Limitações

Manejo da Doença – Paciente Progredido: As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata recomendam que o uso da quimioterapia do câncer de próstata restringe-se ao tratamento da doença metastática avançada, refratária a hormonioterapia, e seu início normalmente está indicado quando tais pacientes tornam-se sintomáticos, ressaltando-se que, quando indicada a quimioterapia, a hormonioterapia não deve ser suspensa. No caso, utilizou-se das premissas de que na progressão da doença seria utilizado o acetato de gosserrelina (regime com maior frequência de uso no estudo SPARTAN e utilizado na prática clínica brasileira) para o custeio e como quimioterapia o docetaxel (recurso levantado pela médica oncologista).

Eventos Adversos: Assumiu-se que os eventos adversos do acetato de gosserrelina são os mesmos do braço de tratamento com ADT do estudo SPARTAN.

5. Resultados: Razão de Custo – Efetividade Incremental

O ICER foi calculado considerando um horizonte temporal de até 10 anos baseado no curso natural de evolução da doença. A tabela 8 mostra o ICER, custo por anos de vida ajustados a sobrevida livre de metástase. A taxa de desconto de 5% foi aplicada.

Tabela 8. Razão de Custo – Efetividade Incremental.

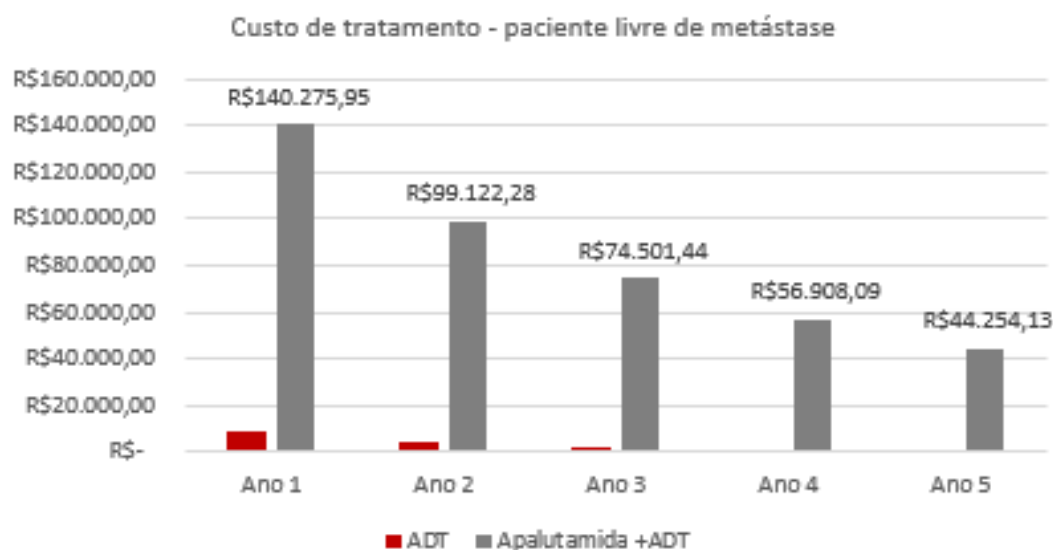
Custo Incremental	Benefício Incremental	Tempo	ICER (custo/SLM)
R\$101.859,59	0,16	1 ano	R\$645.193,74
R\$136.188,97	0,49	2 anos	R\$277.981,61
R\$196.760,07	1,35	5 anos	R\$146.017,86
R\$369.747,58	2,06	10 anos	R\$179.292,18

O benefício incremental e o custo incremental aumentam ao longo do tempo. A mediana de SLM no estudo SPARTAN no braço apalutamida (Erleada®) + ADT foi de 40,5 meses intervalo de tempo próximo do horizonte temporal de 5 anos que apresentou o menor custo por anos de vida ajustados a SLM.

A ANVISA considerou a apalutamida (Erleada®) na categoria de doença rara e aprovação da droga com fast track uma vez que na fase clínica da doença nmCRPC há relativamente poucos pacientes. As doenças raras em geral sofrem com pouca oferta de medicamentos para suas necessidades por conta do baixo investimento em pesquisa e desenvolvimento podendo gerar preços de medicamentos inviáveis para o sistema de saúde. Esse fato também pode acarretar em razões incrementais de custo-efetividade com limiares muito superiores ao aceitável para o sistema de saúde (14). Embora não seja possível uma comparação direta, pois os estudos foram desenhados para diferentes fases da doença, foi publicado uma análise de custo-efetividade de abiraterona para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração no Sistema de Saúde Suplementar. O valor de ICER incremental em um horizonte temporal de dois anos foi de R\$ 277.981,61 por ano de vida ganho (15). No cenário de cinco anos o ICER incremental de apalutamida (Erleada®) foi de R\$ 146.017,86.

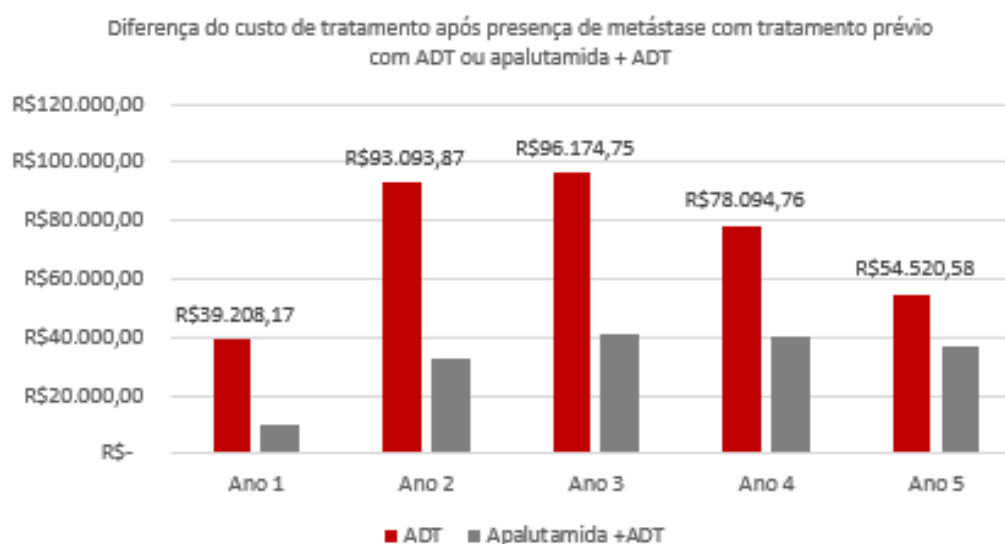
Os custos de tratamento de um paciente com nmCRPC e do paciente progredido que anteriormente foi tratado com apalutamida (Erleada®) em combinação com ADT ou ADT em monoterapia são apresentados nas figuras 7 e 8.

Figura 7. Custo por regime de tratamento – paciente com nmCRPC.



O custo de tratamento com apalutamida + ADT é superior ao tratamento com ADT monoterapia, pois o custo de aquisição da droga apalutamida é superior ao ADT e também porque a probabilidade dos pacientes estarem no estado de saúde nmCRPC é superior no grupo apalutamida + ADT se comparado a ADT monoterapia.

Figura 8. Custo por regime de tratamento – paciente com mCRPC.

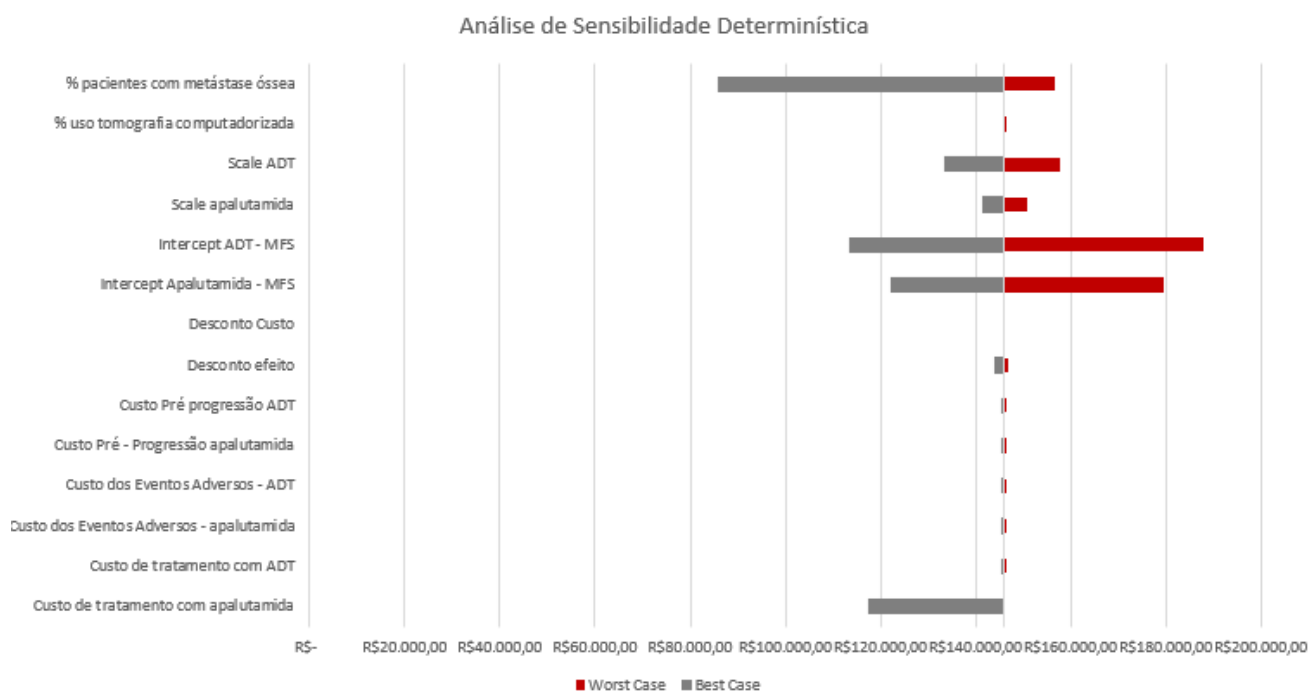


Os custos de tratamento de pacientes que progrediram para o estado com metástase são maiores em pacientes que anteriormente foram tratados com ADT se comparado com pacientes que anteriormente tratados com apalutamida (Erleada®). Essa diferença se deve ao fato que a probabilidade de progressão para doença metastática é maior em pacientes tratados com ADT, logo, o custo se torna também superior no estado de saúde de progressão.

5.1. Análise de Sensibilidade Determinística

A análise de sensibilidade determinística avaliou que os parâmetros mais sensíveis da análise de custo-efetividade foram os interceptes utilizados para a extrapolação da curva de sobrevida livre de metástase da apalutamida (Erleada®) e do ADT e a porcentagem de pacientes com metástase óssea. A análise foi realizada considerando os resultados de ICER em um horizonte temporal de cinco anos. Os valores variaram do valor mínimo de ICER R\$ 85.813,91 referente a caso apenas 52% dos pacientes apresentassem progressão para metástase óssea até valor máximo de ICER R\$ 188.095,47, considerando o valor máximo do intercept de ADT de 2,84, figura 9.

Figura 9. Análise de Sensibilidade Determinística – ICER.



A tabela 9 mostra a variação com melhor cenário, menor resultado de ICER e o cenário com maiores resultados de ICER de acordo com a variação de cada parâmetro analisado.

Tabela 9. Análise de sensibilidade determinística da custo – efetividade incremental.

Parâmetro	Best Case		Worst Case	
Custo de tratamento com apalutamida	R\$	116.239,54	R\$	144.696,15
Custo de tratamento com ADT	R\$	144.266,80	R\$	145.168,15
Custo dos Eventos Adversos - apalutamida	R\$	144.695,70	R\$	144.696,84
Custo dos Eventos Adversos - ADT	R\$	144.696,02	R\$	144.696,33
Custo Pré - Progressão apalutamida	R\$	144.537,29	R\$	144.855,01
Custo Pré progressão ADT	R\$	144.537,29	R\$	144.855,14
Desconto efeito	R\$	142.696,36	R\$	145.415,51
Desconto Custo	R\$	144.696,15	R\$	144.696,15
Intercept Apalutamida - MFS	R\$	120.791,70	R\$	178.189,56
Intercept ADT - MFS	R\$	112.305,69	R\$	186.823,14
Scale apalutamida	R\$	140.122,47	R\$	149.469,76
Scale ADT	R\$	132.404,30	R\$	156.630,40
% uso tomografia computadorizada	R\$	144.696,15	R\$	144.696,66
% pacientes com metástase óssea	R\$	84.492,21	R\$	155.241,65

5.2. Análise de Sensibilidade Probabilística

Uma análise de sensibilidade probabilística foi desenvolvida a fim de avaliar a robustez do modelo e probabilidade de custo – efetividade. A análise foi realizada considerando os resultados de ICER em um horizonte temporal de 5 anos Os resultados da análise são mostrados nas figuras 10 e 11. Um limiar de disposição a pagar de R\$ 300.000,00 foi utilizado.

Figura 10. Análise de custo – efetividade.

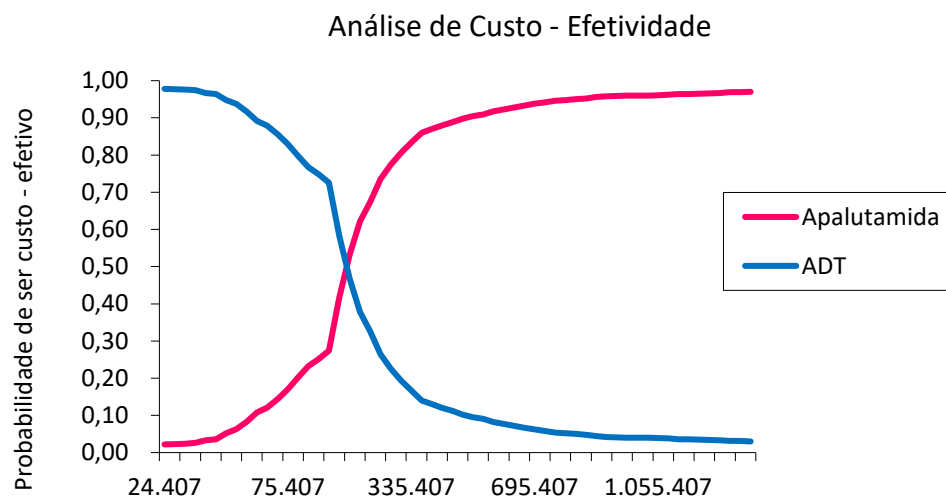
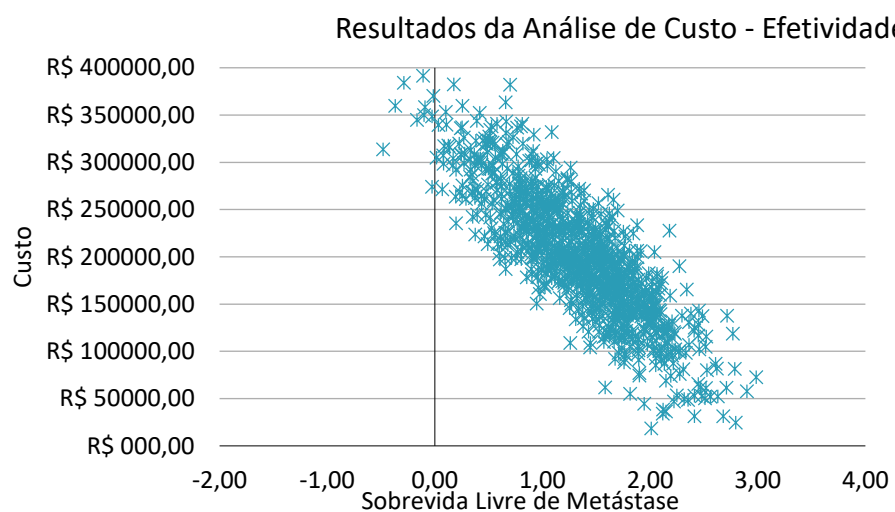


Figura 11. Avaliação da análise de custo-efetividade.



A apalutamida (Erleada®) se mostrou uma droga mais efetiva e com maior custo se comparado ao ADT em monoterapia (Figura 11). A diferença incremental de custo e benefício apresentou um resultado com covariância negativa, ou seja, são inversamente proporcionais. Pode-se atribuir esse resultado possivelmente aos custos de progressão dos pacientes ao longo dos anos. O custo de

pacientes progredidos aumenta ao longo do tempo, entretanto, após algum tempo esse valor também diminui por conta dos pacientes que falecem. Logo, a probabilidade de pacientes progredidos não é linear ao longo do tempo e, quando realizada a análise de sensibilidade probabilística com 1000 iterações pode ter ocasionado essa covariância negativa.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CADTH. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Economic Guidance Report . Apalutamide (Erleada) for Castration-Resistant Prostate Cancer. 2018.
2. Zhou Z, Han X. Cost-effectiveness analysis of apalutamide for treatment in non-metastatic castration-resistant prostate cancer (abstract). Value in Health. 2018;PCN153(November, 2018).
3. Janssen. ERLEADA (apalutamida). Bula do Medicamento. 2018.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas : Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p. : il.
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 12;378(15):1408-1418.
6. Hussain M1, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474.
7. Asano EW KH, Del Aguila MC, Navarro S, Fernandes RA. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. Bras Econ Saúde;10(2): 157-164. 2018.
8. Astellas FB. XTANDI. Bula do Medicamento. 2018.
9. AstraZeneca. Zoladex. Bula do Medicamento. 2018.
10. CONITEC. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. 2015.
11. Bahl A, Masson S, Birtle A, Chowdhury S, de Bono J. Second-line treatment options in metastatic castration-resistant prostate cancer: a comparison of key trials with recently approved agents. Cancer treatment reviews. 2014;40(1):170-7.
12. Miller K, Carles J, Gschwend JE, Van Poppel H, Diels J, Brookman-May SD. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. European urology. 2018;74(1):17-23.
13. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. The New England journal of medicine. 2011;364(21):1995-2005.

14. Silva ENd, Sousa TRV. Economic evaluation in the context of rare diseases: is it possible? *Cadernos de Saúde Pública*. 2015;31:496-506.
15. Lisiane Freitas Leal RJVA, Carisi Anne Polanczyk, Rodrigo Antonini Ribeiro. Análise de custo-efetividade da abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia. *J Bras Econ Saúde*. 2018.