

**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

**Análise de Impacto Orçamentário – ERLEADA® (apalutamida) para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente a castração**

Análise de Impacto Orçamentário 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 dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo  
2019

# Sumário

<b>1. Análise de Impacto Orçamentário .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1. População Elegível.....</b>	<b>6</b>
<b>1.2. Market Share.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3. Análise de Sensibilidade Determinística – Impacto Orçamentário.....</b>	<b>9</b>
<b>1.4. Resultados.....</b>	<b>10</b>
<b>1.5. Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística .....</b>	<b>13</b>
<b>2. CONCLUSÃO.....</b>	<b>16</b>
<b>3. Referências Bibliográficas .....</b>	<b>18</b>

## LISTA DE ABREVIACÕES

SG	Sobrevida global
SLP	Sobrevida livre de progressão
QALY	<i>Quality adjusted life-years</i>
INCA	<i>Instituto Nacional de Câncer</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>

## 1. Análise de Impacto Orçamentário

O modelo de impacto orçamentário foi desenvolvido para avaliar o impacto da incorporação de apalutamida (Erleada®) no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. O horizonte temporal considerado é de 5 anos, seguindo as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde (1). Um dos comparadores utilizado na análise econômica foi considerado também no impacto orçamentário: acetato de goserrelina. Atualmente, a enzalutamida não consta no ROL da ANS para a indicação de nmCRPC, apenas para mCRPC. Porém, é possível que seja utilizada na prática clínica para o tratamento de nmCRPC e dessa forma, considerou-se viável utilizar a enzalutamida também como comparador na análise de impacto orçamentário.

### Cenários

Neste modelo, um cenário simula o reembolso de apalutamida (Erleada®) para o tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração. Esse cenário base foi comparado a outro que representa a prática utilizada atualmente para o tratamento da doença.

- ❖ **Cenário A referência:** Representa o cenário atual, com o tratamento do nmCRPC baseado em ADT monoterapia e enzalutamida em combinação com ADT.
- ❖ **Cenário B proposto:** Considera o reembolso de apalutamida (Erleada®) e enzalutamida para o tratamento da nmCRPC.

Considerando a prática clínica, dois cenários alternativos foram incluídos no modelo econômico.

#### Cenário alternativo 1

- ❖ **Cenário A referência:** O cenário atual é a utilização apenas de ADT.
- ❖ **Cenário B proposto:** Considera o reembolso apenas de apalutamida (Erleada®).

#### Cenário alternativo 2

- ❖ **Cenário A referência:** O cenário atual, com o tratamento do nmCRPC baseado em ADT monoterapia e enzalutamida em combinação com ADT.
- ❖ **Cenário B proposto:** Considera apenas o reembolso de apalutamida (Erleada®).

Para refletir a realidade de uma possível incorporação, um market share progressivo foi incluído. A diferença entre os custos do cenário proposto e do cenário referência representam o impacto orçamentário no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro.

### 1.1. População Elegível

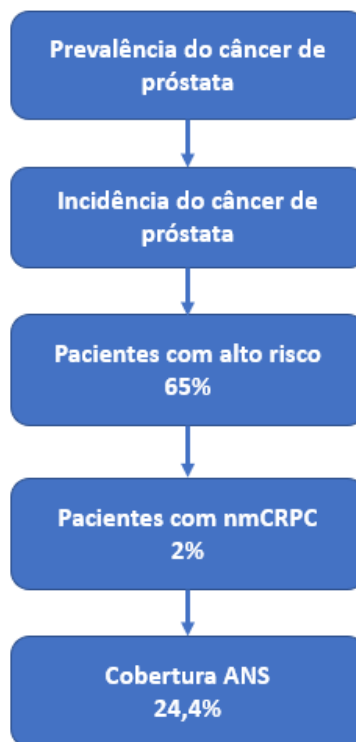
O cálculo da população elegível é fundamental para estimar o impacto de uma nova tecnologia. Esse cálculo é realizado por meio de dados epidemiológicos, de preferência do país de origem. Portanto, uma revisão da literatura foi feita para encontrar dados epidemiológicos de câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Dados da Organização Mundial da Saúde mostram que a prevalência de pacientes com câncer de próstata é de 57,4 casos a cada 100 mil habitantes (2). A incidência de novos casos estimada pelo INCA é de 68.220 para o biênio de 2018 – 2019 (3). Para o cálculo da mortalidade anual utilizou-se como base o dado de 14.926 mortes devido ao câncer de próstata da base de dados DataSUS (4).

Para o primeiro ano utilizou-se do valor da prevalência subtraído da mortalidade do câncer de próstata no país e para os próximos quatro anos consecutivos considerou-se o número de incidência do câncer de próstata também subtraindo a mortalidade anual.

Hernandez *et. al.* verificaram que cerca de 65% dos pacientes são alto risco, ou seja, possuem duplicação do PSA em  $\leq 10$  meses (5). No Brasil, a proporção de pacientes com câncer de próstata que não apresentam metástase e são resistentes à castração é de aproximadamente 2% (6). Aplicou-se a taxa de cobertura da Agência Nacional de Saúde Suplementar de 24,4% para estimar o número de pacientes que são elegíveis ao tratamento no Sistema Suplementar Brasileiro (7).

**Figura 1. População elegível ao tratamento de nmCRPC.**



Também foram estimados os custos pelo porte de operadora: grande, médio e pequeno. Utilizou-se como base os dados de 2018 de 455.435, 46.925 e 7.732 número médio de beneficiários em operadoras de grande, médio e pequeno porte respectivamente. O número de pacientes elegíveis em 2021 ao tratamento de nmCRPC de alto risco é de 340,3, 0,31 e 0,02 no Sistema de Saúde Suplementar, operadora de grande, médio e pequeno porte, respectivamente, tabela 2.

A população elegível para o tratamento de pacientes com nmCRPC é consideravelmente menor do que a população geral com câncer de próstata. A incidência de novos casos de câncer de próstata no país foi de cerca de 68 mil casos em 2018 de acordo com as estimativas para o INCA (3).

Enquanto que considerando a epidemiologia descrita acima, apenas um total de 1392 casos seriam de pacientes de alto risco e resistente à castração no Brasil. No Sistema de Saúde Suplementar, considerando a taxa de 24,4% de cobertura, o número de pacientes elegíveis ao tratamento seria de 340 pacientes. Portanto, uma população pequena se comparado a todos os casos de câncer de próstata no país.

**Tabela 2. População elegível ao tratamento de nmCRPC no Sistema de Saúde Suplementar e por tamanho de operadora.**

Ano	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Grande porte</b>	3	2	2	2	2
<b>Médio porte</b>	0,313	0,158	0,159	0,161	0,162
<b>Pequeno porte</b>	0,019	0,009	0,009	0,009	0,0100
<b>Sistema Suplementar</b>	340	171	172	173	174

Nota: Para o cálculo, o primeiro ano foi baseado nos dados de prevalência e nos anos seguintes na incidência.

## 1.2. Market Share

Um market share foi proposto refletindo cada um dos cinco anos do tempo horizonte, simulando a entrada de apalutamida (Erleada®) no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro, tabela 3.

**Tabela 3. Market Share proposto na incorporação de apalutamida (Erleada®).**

Cenário atual	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Erleada® (apalutamida) +ADT</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Enzalutamida +ADT</b>	25%	30%	35%	40%	45%
<b>ADT</b>	75%	70%	65%	60%	55%
Cenário proposto	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Erleada® (apalutamida) +ADT</b>	45%	48%	50%	53%	53%
<b>Enzalutamida +ADT</b>	40%	43%	45%	48%	48%
<b>ADT</b>	15%	9%	5%	0%	0%

O market share proposto para os outros dois cenários alternativos são mostrados nas tabelas 4 e 5.

**Tabela 4. Market Share proposto na incorporação de apalutamida (Erleada®) – Cenário alternativo.**

Cenário atual	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Erleada® (apalutamida) +ADT</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>ADT</b>	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário proposto	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Erleada® (apalutamida) +ADT</b>	75%	80%	85%	90%	95%
<b>ADT</b>	25%	20%	15%	10%	5%



**Tabela 5. Market Share proposto na incorporação de apalutamida (Erleada®) – Cenário alternativo 2.**

Cenário atual	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Erleada® (apalutamida) +ADT</b>	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Enzalutamida +ADT</b>	25%	30%	35%	40%	45%
<b>ADT</b>	75%	70%	65%	60%	55%
Cenário proposto	2021	2022	2023	2024	2025
<b>Erleada® (apalutamida) +ADT</b>	60%	70%	80%	85%	90%
<b>Enzalutamida +ADT</b>	20%	10%	5%	5%	5%
<b>ADT</b>	20%	20%	15%	10%	5%

### 1.3. Análise de Sensibilidade Determinística – Impacto Orçamentário

Os parâmetros variados na análise de sensibilidade determinística foram consideradas dados da literatura ou variações de  $\pm 20\%$ . Os resultados foram apresentados em um gráfico do tipo tornado. A tabela 6 apresenta os valores máximos e mínimos considerados na análise.

**Tabela 6. Análise de Sensibilidade Determinística – Parâmetros da Análise de Impacto Orçamentário.**

Parâmetro	Mínimo	Caso base	Máximo
<b>Porcentagem de pacientes alto risco</b>	38,20%	65,00%	78%
<b>Porcentagem de cobertura da rede privada</b>	21,60%	24%	26%
<b>Porcentagem de pacientes nmCRPC</b>	1,60%	2%	8,00%
<b>Custo de apalutamida 1º ano</b>	R\$123.009,23	R\$153.761,54	R\$184.513,85
<b>Custo de apalutamida 2º ano</b>	R\$113.283,57	R\$141.604,46	R\$169.925,35
<b>Custo de apalutamida 3º ano</b>	R\$104.363,54	R\$30.454,42	R\$156.545,31
<b>Custo de apalutamida 4º ano</b>	R\$92.510,69	R\$115.638,37	R\$138.766,04
<b>Custo de apalutamida 5º ano</b>	R\$80.651,73	R\$100.814,66	R\$120.977,59
<b>Custo de ADT 1º ano</b>	R\$39.834,29	R\$49.792,87	R\$59.751,44
<b>Custo de ADT 2º ano</b>	R\$83.788,51	R\$104.735,63	R\$125.682,76
<b>Custo de ADT 3º ano</b>	R\$88.975,71	R\$111.219,64	R\$133.463,57
<b>Custo de ADT 4º ano</b>	R\$75.355,70	R\$94.194,62	R\$113.033,55
<b>Custo de ADT 5º ano</b>	R\$55.120,33	R\$68.900,41	R\$82.680,50
<b>Custo de enzalutamida 1º ano</b>	R\$123.324,98	R\$154.156,23	R\$184.987,47
<b>Custo de enzalutamida 2º ano</b>	R\$113.815,43	R\$142.269,28	R\$170.723,14
<b>Custo de enzalutamida 3º ano</b>	R\$104.753,21	R\$130.941,51	R\$157.129,81
<b>Custo de enzalutamida 4º ano</b>	R\$92.726,73	R\$115.908,41	R\$139.090,10
<b>Custo de enzalutamida 5º ano</b>	R\$80.726,20	R\$100.907,75	R\$121.089,30
<b>Incidência do câncer de próstata</b>	32381	68220	97194
<b>Mortalidade por câncer de próstata</b>	13000	14926	21493
<b>% pacientes com metástase óssea</b>	45,80%	57,30%	90%

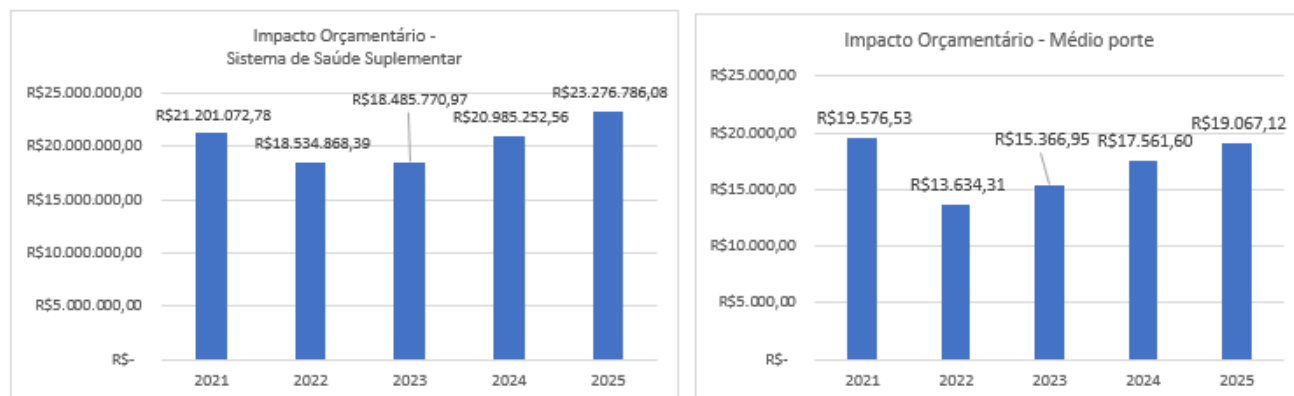
## 1.4. Resultados

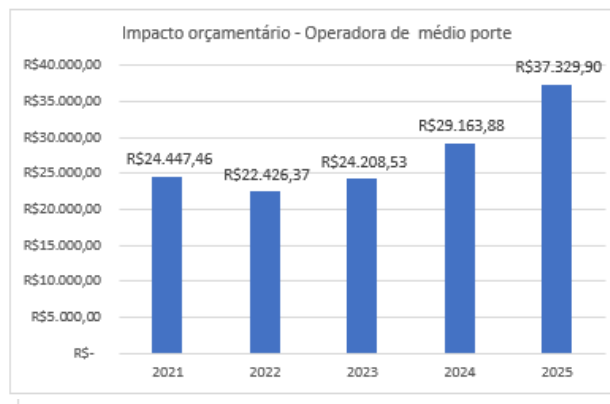
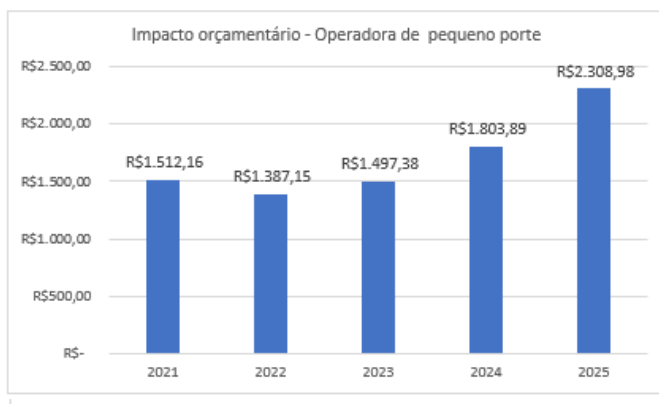
O impacto econômico estimado da incorporação do apalutamida (Erleada®) no Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro, dados os parâmetros considerados, é de R\$ 102.483.750,78 no Sistema de Saúde Suplementar. Nas operadoras de grande, médio e pequeno porte esse custo é de R\$ 826.979,74; R\$ 85.206,50 e R\$ 5.270,32, respectivamente. A tabela 7 mostra o impacto orçamentário em cada um dos próximos cinco anos (2021 – 2025), figura 2.

**Tabela 7. Impacto Orçamentário ao longo de 5 anos.**

Ano	Cenário A: sem a incorporação de Erleada(apalutamida)	Cenário B: com a incorporação de Erleada(apalutamida)	Impacto Orçamentário
2021	R\$25.765.622,08	R\$46.966.694,86	R\$21.201.072,78
2022	R\$53.273.529,02	R\$71.808.397,42	R\$18.534.868,39
2023	R\$75.159.774,60	R\$93.645.545,57	R\$18.485.770,97
2024	R\$91.806.689,81	R\$112.791.942,37	R\$20.985.252,56
2025	R\$104.680.630,21	R\$127.957.416,29	R\$23.276.786,08
Total	R\$350.686.245,73	R\$453.169.996,51	R\$102.483.750,78

**Figura 2. Impacto Orçamentário – cenário base.**

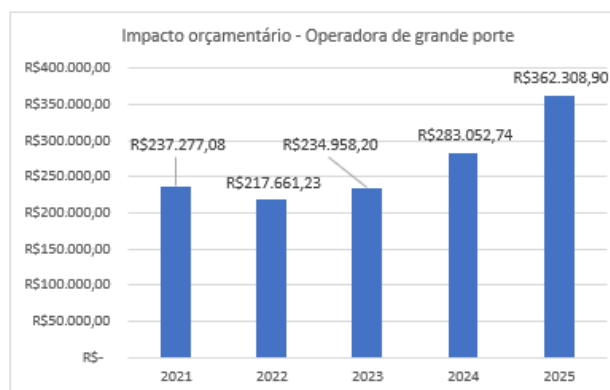
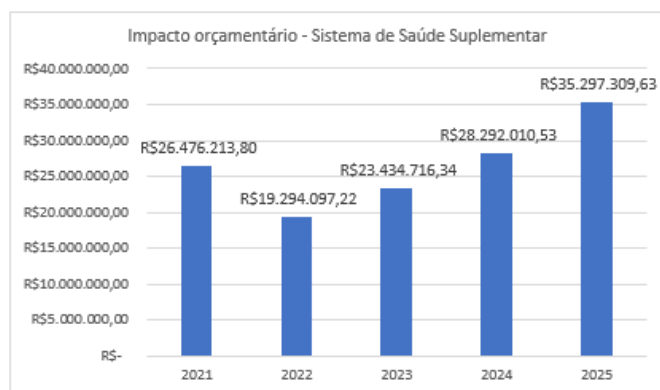




## Resultados – Cenário Alternativo

Considerando um cenário alternativo no qual a enzalutamida não é utilizada atualmente no tratamento de nmCRPC o impacto orçamentário da incorporação de apalutamida (Erleada®) é de R\$ 132.794.347,53 no Sistema de Saúde Suplementar. O impacto econômico nas operadoras de grande, médio e pequeno porte é de R\$ 1.335.258,15, R\$ 137.576,14 e R\$ 8.509,56 respectivamente.

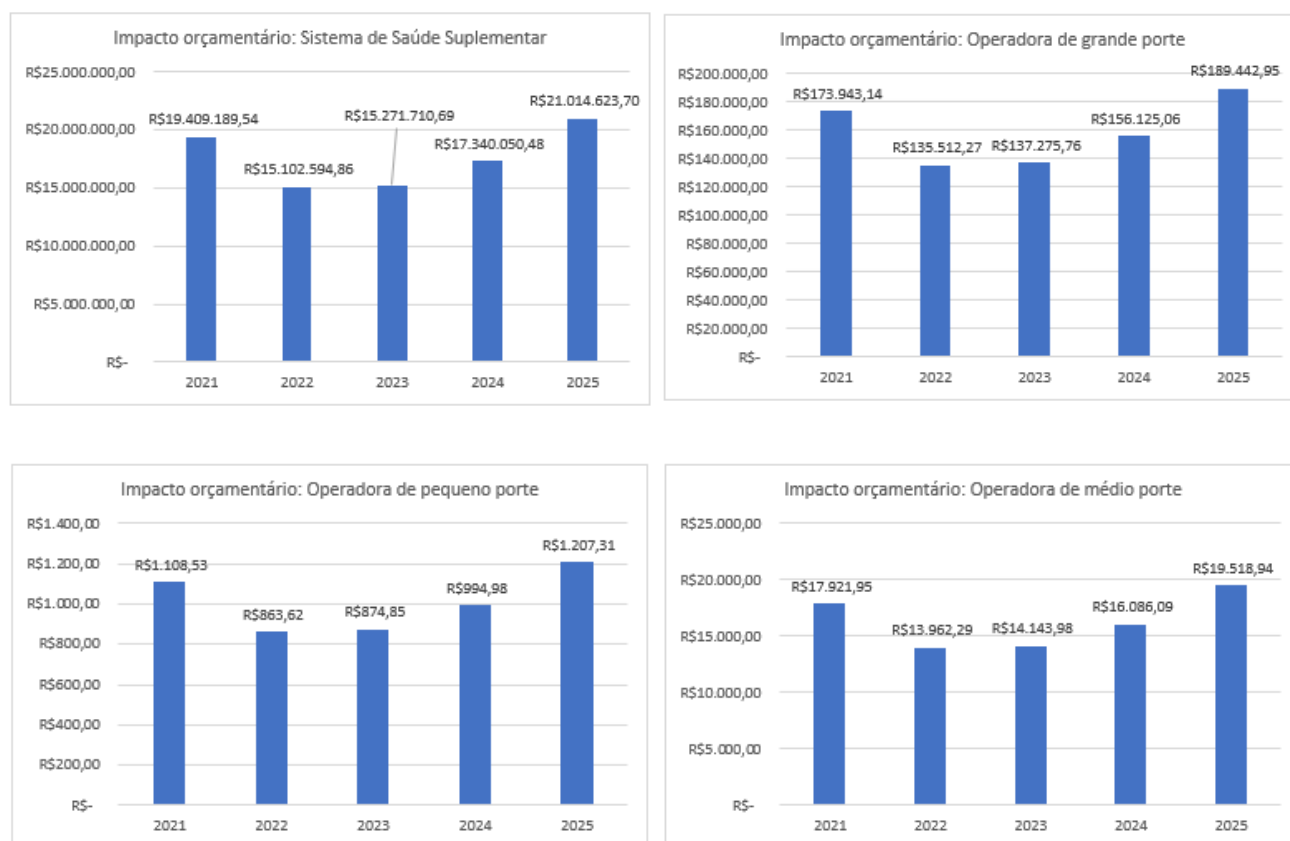
**Figura 3. Cenário alternativo - Impacto orçamentário ao longo de cinco anos no Sistema de Saúde Suplementar, operada de grande, médio e pequeno porte.**



## Resultados – Cenário Alternativo 2

Um terceiro cenário foi simulado considerando que atualmente a enzalutamida é utilizada para o tratamento de nmCRPC e que no cenário proposto apenas a apalutamida (Erleada®) seria incorporada no rol. Nesse caso, o impacto orçamentário da incorporação de apalutamida (Erleada®) no Sistema de Saúde Suplementar seria de R\$ 88.138.169,28. O impacto nas operadoras de grande, médio e pequeno porte é de R\$ 792.299,18, R\$ 81.633,25 e R\$ 5.049,30 respectivamente. A figura 4 mostra o impacto orçamentário ao longo dos cinco próximos anos.

**Figura 4. Cenário alternativo 2 - Impacto orçamentário ao longo de cinco anos no Sistema de Saúde Suplementar, operada de grande, médio e pequeno porte.**



Portanto, o maior impacto orçamentário foi no cenário alternativo sem a consideração de que atualmente a enzalutamida é utilizada para o tratamento de nmCRPC no valor de R\$ 132.794.347,53. O menor impacto orçamentário foi no cenário alternativo 2 no qual considera-

se a utilização da enzalutamida atualmente e a entrada de apalutamida (Erleada®) no cenário proposto, o custo de incorporação é de R\$ 88.138.169,28.

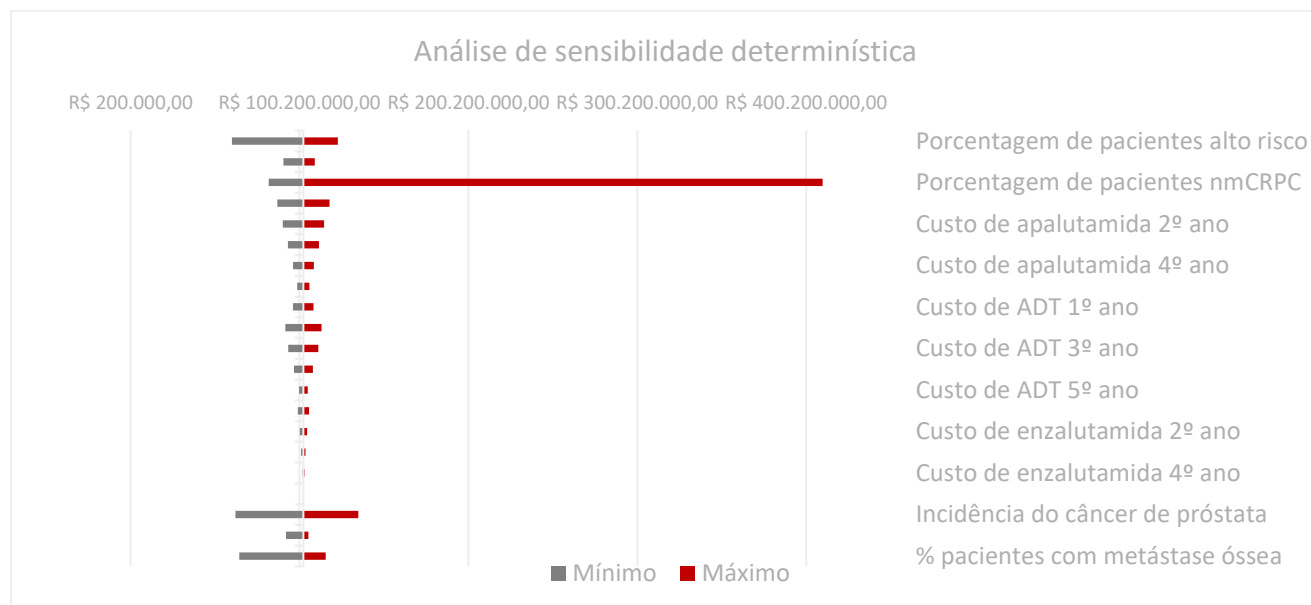
O custo médio para o tratamento de câncer de próstata no país de acordo com os dados divulgados pela Orizon é de R\$ 12.501,55, que avaliou as contas de 1.738 usuários de planos de saúde. Esse custo variou entre os Estados em Santa Catarina com o custo médio de R\$ 5.959,17, até o custo médio do Ceará de R\$ 27.376,01 (8). No impacto orçamentário considerou-se o custo de tratamento com apalutamida (Erleada®) de R\$ 10.849,15 referente aos custos de aquisição das drogas, apalutamida (Erleada®) e ADT (acetato de goserrelina), tratamento de evento adverso de hipertensão e consultas médicas.

Em um estudo publicado da análise de impacto orçamentário de abiraterona para o tratamento de câncer de próstata **metastático** resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia o cenário mais conservador estimou um impacto de R\$ 270 milhões de reais em cinco anos. O valor máximo considerando um segundo cenário não conservador o custo chegaria a R\$ 740 milhões em cinco anos (9).

### 1.5. Resultado da Análise de Sensibilidade Determinística

A análise de sensibilidade evidenciou uma variação dos resultados de impacto orçamentário entre R\$ 60.228.912,00, que refere-se ao valor mínimo encontrado na literatura para incidência de pacientes com alto risco de 38,2%, e R\$ 409.935.003,12 associado a variação máxima de 8% na incidência de pacientes com nmCRPC baseado em valores internacionais da literatura. Os parâmetros mais sensíveis, portanto, os que apresentaram maior variação máxima e mínima, foram a porcentagem de paciente nmCRPC, porcentagem de pacientes alto risco, incidência de câncer de próstata, e porcentagem de pacientes com metástase óssea, figura 5.

**Figura 5. Análise de Sensibilidade Determinística – Impacto Orçamentário.**



A porcentagem de pacientes com metástase óssea (57,3%) no modelo econômico foi baseada nos dados do estudo SPARTAN. Entretanto, Bubendorf et. al. avaliaram 1589 pacientes com câncer de próstata metastático e concluíram que até 90% apresentavam metástase óssea, portanto, por ser um importante parâmetro de variação na análise de sensibilidade, o valor máximo utilizado foi de 90% (10). O impacto mínimo (45,8%) e máximo (90%) resultante é de R\$ 64.551.308,35 e de R\$ 115.772.461,37. A tabela 1 mostra as variações máximas e mínimas de acordo com a variação de cada parâmetro avaliado.

**Tabela 1. Variação máxima e mínima do impacto orçamentário de acordo com a análise de sensibilidade determinística.**

<b>Parâmetro</b>	<b>Best Case</b>	<b>Worst Case</b>
<b>Porcentagem de pacientes alto risco</b>	R\$60.228.912,00	R\$122.980.500,94
<b>Porcentagem de cobertura da rede privada</b>	R\$90.723.320,36	R\$109.203.996,73
<b>Porcentagem de pacientes nmCRPC</b>	R\$81.987.000,62	R\$409.935.003,12
<b>Custo de apalutamida 1º ano</b>	R\$87.002.271,47	R\$117.965.227,30
<b>Custo de apalutamida 2º ano</b>	R\$90.307.266,37	R\$114.660.237,65
<b>Custo de apalutamida 3º ano</b>	R\$93.349.391,32	R\$111.618.112,38
<b>Custo de apalutamida 4º ano</b>	R\$96.281.781,52	R\$108.685.719,77
<b>Custo de apalutamida 5º ano</b>	R\$98.883.110,56	R\$106.077.974,30
<b>Custo de ADT 1º ano</b>	R\$96.397.246,58	R\$108.570.255,95
<b>Custo de ADT 2º ano</b>	R\$91.832.991,47	R\$113.134.508,10
<b>Custo de ADT 3º ano</b>	R\$93.559.462,84	R\$111.408.040,59
<b>Custo de ADT 4º ano</b>	R\$96.871.466,50	R\$108.096.033,92
<b>Custo de ADT 5º ano</b>	R\$99.910.354,09	R\$105.057.146,84
<b>Custo de enzalutamida 1º ano</b>	R\$99.161.455,31	R\$105.806.045,73
<b>Custo de enzalutamida 2º ano</b>	R\$100.249.780,39	R\$104.717.800,20
<b>Custo de enzalutamida 3º ano</b>	R\$101.145.441,59	R\$103.822.059,79
<b>Custo de enzalutamida 4º ano</b>	R\$101.794.172,75	R\$103.173.328,87
<b>Custo de enzalutamida 5º ano</b>	R\$102.312.439,27	R\$102.655.062,35
<b>Incidência do câncer de próstata</b>	R\$62.327.116,83	R\$134.948.337,18
<b>Mortalidade por câncer de próstata</b>	R\$92.223.055,24	R\$105.493.054,82
<b>% pacientes com metástase óssea</b>	R\$64.551.308,35	R\$115.772.461,37

## 2. CONCLUSÃO

O câncer de próstata continua a ser o 2º maior índice de mortalidade na população na masculina no Brasil (3), portanto soluções terapêuticas que combatam a doença e minimizem o seu impacto na vida dos pacientes são fundamentais, especialmente tratamentos que conseguem atuar cada vez mais cedo na jornada da doença e prolongar a qualidade de vida das pessoas.

Apalutamida (Erleada®) se provou uma droga segura e eficaz em pacientes portadores de câncer de próstata não metastáticos resistentes à castração (nmCRPC) e de alto risco. Demonstrou 40,5 meses de sobrevida livre de metástase (SLM) vs 16,2 meses do braço comparador, postergando assim a fase metastática da doença em mais de 2 anos em relação ao uso isolado do bloqueio hormonal (ADT). Resultados consistentes de SLM também foram observados em todos os subgrupos de pacientes analisados, bem como nos demais desfechos secundários e exploratórios do estudo: sobrevida livre de progressão 40,5 meses vs. 14,7 meses do braço comparador, 55% redução do risco para a progressão sintomática, 72% redução do tempo mediano para a metástase, 94% taxa de resposta de PSA, entre outros.

Apesar da alta incidência da doença, a população de pacientes com nmCRPC de alto risco elegível ao tratamento com apalutamida é pequena e nichada, representando no máximo 3 pacientes/ano para uma operadora classificada como grande porte (mais de 455 mil vidas). Segundo a definição do Ministério da Saúde, uma doença rara deve afetar no máximo 65 pessoas a cada 100.000 indivíduos para ser considerada rara (11), reforçando assim a baixa incidência e prevalência desta população.

Em uma projeção de cinco anos, a análise de custo – efetividade trouxe o resultado de R\$ 146.017,86 por anos de vida ajustados a sobrevida livre de metástase. O valor encontrado não traz um incremento de custos significativo quando comparado às terapias oncológicas existentes para mesma patologia, e ainda assim apresenta um benefício clínico desproporcional ao tratamento padrão. Ainda na perspectiva econômica, é importante ressaltar que a fase metastática da doença apresenta maiores índices de utilização de recursos médicos, como internações, radioterapias e cirurgias (12). Portanto, impedir a progressão da doença e postergar a metástase neste contexto também significa conter despesas médicas diretas e indiretas de umas das fases mais custosas da doença.

A análise de impacto orçamentário em cinco anos foi de R\$ 102.483.750,78 no Sistema de Saúde Suplementar. Em uma breve análise retrospectiva, considerando o valor do faturamento do mercado farmacêutico institucional para hospitais e clínicas do setor privado, de 2012 a 2016 (período de cinco anos), publicado pela Anahp (Anahp - Associação Nacional de Hospitais



Privados) em parceria com a Interfarma (13), este impacto orçamentário significaria 0,005% deste montante e apenas 0,0002% frente ao faturamento dos planos de saúde no mesmo período.

Estratificando o impacto orçamentário pelo tamanho das operadoras o valor foi de R\$ 826.979,74 para as operadoras de grande porte, R\$ 85.206,50 para as classificadas em porte médio e R\$ 5.270,32 para as de pequeno porte. Isso significa que a probabilidade de uma operadora de médio e pequeno porte terem um paciente elegível a apalutamida no período de cinco anos é menor do que 1, enquanto para as operadoras de grande porte esse número não excederia 3 novos pacientes/ano, chegando no máximo em até 9 pacientes concomitantemente em tratamento no período de cinco anos.

As evidências compartilhadas neste dossiê corroboram os benefícios clínicos e econômicos que Apalutamida (Erleada®) pode trazer caso seja incorporada no ROL. Tanto para o paciente nmCRPC, desassistido de uma terapia que efetivamente reduza o impacto da doença e prolongue sua qualidade de vida, quanto para as operadoras de saúde, que poderão contar com uma terapia inovadora de benefício clínico comprovado, de direto impacto na utilização de recursos médicos assistenciais decorrentes da fase metastática da doença e do impacto orçamentário baixo e racional.

---

### 3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário : manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília : Ministério da Saúde, 2014. 76 p.
2. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today. Acessado em abril de 2019. Disponível em: <<http://gco.iarc.fr/>>.
3. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2018. Acessado em Abril de 2019. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-de-prostata> >.
4. DATASUS, 2016 Categoria CID-10: C61 Neopl malig da prostata. Acessado em abril de 2019. Disponível em: <<http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sim/cnv/obt10uf.def>>.
5. Hernandez RK, Cetin K, Pirolli M, et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. The Canadian journal of urology. 2015;22(4):7858-7864
6. Liede A, Arellano J, Hechmati G, et al. International prevalence of nonmetastatic (MO) castration-resistant prostate cancer. Journal of Clinical Oncology, 2013.
7. Dados Gerais - Taxa de Cobertura (%) por planos privados de saúde. Acessado em: abril de 2019. Acessado em: <<http://www.ans.gov.br/perfil-do-setor/dados-gerais>>.
8. Orizon. Gastos com o tratamento do câncer de próstata passam dos R\$ 12 mil. 2015.
9. 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.
10. Bubendorf L, Schöpfer A, Wagner U, et al. Metastatic patterns of prostate cancer: an autopsy study of 1,589 patients. Hum Pathol. 2000 May;31(5):578-83.
11. Ministério da Saúde. Doenças raras: o que são, causas, tratamento, diagnóstico e prevenção. Acessado em: abril de 2019. Acessado em: <http://portalms.saude.gov.br/saude-de-a-z/doencas-raras>.
12. Asano E, Kim H, Aguila M, et al. Prostate cancer with bone metastasis: budget impact to the Brazilian Private Healthcare System. J Bras Econ Saúde 2018;10(2): 157-164.

13. Interfarma. O Custo da Saúde – Fatos e Interpretações. 2017.