

# Avaliação econômica do acetato de abiraterona para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração previamente tratados com docetaxel no sistema privado de saúde do Brasil

*Economic evaluation of abiraterone acetate for the treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer patients previously treated with docetaxel under the Brazilian private healthcare system*

Camila Pepe<sup>1</sup>, Vanessa Teich<sup>1</sup>, Elio F. Asano<sup>2</sup>, Maria Lucia L. O. M. Pereira<sup>2</sup>

## Palavras-chave:

análise custo-benefício, economia da saúde, neoplasias da próstata, quimioterapia

## RESUMO

**Objetivo:** Estimar a razão de custo-efetividade incremental do acetato de abiraterona (AA) associado à prednisolona para tratamento do câncer de próstata resistente a castração (CPRC) pós-docetaxel, sob a perspectiva do Sistema Privado de Saúde brasileiro. **Métodos:** Análise de custo-efetividade foi desenvolvida com base em modelo de Markov para simular progressão da doença e mortalidade dos pacientes. Revisão sistemática da literatura foi desenvolvida sobre eficácia e segurança de AA e cabazitaxel (C), ambos combinados com prednisolona (P), em pacientes diagnosticados com CPRC avançado. Os dados foram combinados e ajustados através de comparação indireta para determinar a eficácia relativa de cada comparador. Custos e consequências foram calculados para cada alternativa de tratamento, considerando somente custos médicos diretos. Custos e desfechos foram descontados em 5% ao ano. **Resultados:** Análise de custo-efetividade demonstrou que AA é a medicação disponível com menor custo. AA foi dominante comparado a C, sendo mais efetivo (LY:1,3559 vs 1,2895; QALY:0,7977 vs 0,7329) com menor custo (R\$ 79.571 vs R\$ 92.475). Custo com infusão e com o tratamento e prevenção de eventos adversos representaram 49% da economia prevista com AA. Análise de sensibilidade probabilística demonstrou que o resultado é robusto, mostrando que em 76,2% dos resultados AA apresentou menor custo que C, sendo 57,6% destes resultados dominantes. **Conclusão:** Acetato de Abiraterona é a opção dominante em comparação ao cabazitaxel sob a perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil, com melhor efetividade estimada (aumento de 0,0664LY e 0,0647QALY) e menor custo (economia de R\$ 12.905) em pacientes com CPRC avançado.

## ABSTRACT

**Objective:** To estimate the incremental cost-effectiveness ratio of abiraterone acetate (AA) plus prednisolone for the treatment of advanced metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) after docetaxel, under the Brazilian Private Health System perspective. **Methods:** A cost-effectiveness analysis was developed based on a Markov model to simulate the disease progression and patient mortality. A systematic review of the literature was developed over the efficacy and safety of the use of AA and cabazitaxel (C), both combined with prednisolone (P), in patients diagnosed with

## Keywords:

cost-benefit analysis, health economics, prostatic neoplasms, drug therapy

Recebido em 26/10/2012 – Aprovado para publicação em: 30/11/2012

1 MedInsight, São Paulo, Brasil; 2 Janssen, São Paulo, Brasil.

Nome da instituição onde o trabalho foi executado: MedInsight.

Fontes de financiamento: Esse estudo recebeu o suporte financeiro da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, São Paulo, SP, Brasil

Conflitos de interesse: Elio F. Asano e Maria Lucia Pereira são funcionários do departamento de Farmacoeconomia da Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda, São Paulo, SP, Brasil.

Endereço para correspondência: Camila Pepe, Avenida Adolfo Pinheiro, 2058, Alto da Boa Vista, São Paulo, SP, CEP 04734-003, e-mail: camilapepe@medinsight.com

advanced mCRPC. Data was combined and adjusted using an indirect comparison to determine the relative efficacy of each comparator. Costs and consequences were computed for each treatment alternative, considering only direct medical costs. Costs and outcomes were discounted at 5% annually. **Results:** The cost-effectiveness analysis demonstrated that AA is the least costly medication available. AA was dominant with regards to C, being more effective (LY: 1.3559 vs 1.2895; QALY: 0.7977 vs 0.7329) with lower costs (R\$ 79,571 vs R\$ 92,475). Infusional costs and costs related to the treatment and prevention of adverse events represented 49% of total savings with AA. Probabilistic sensitivity analysis demonstrated that results were robust, showing a probability of 76.2% that AA had lower cost than C, being cost-saving in 57.6% of these results. **Conclusion:** Abiraterone acetate is the dominant option compared to cabazitaxel from the Brazilian private perspective; it has a better estimated effectiveness (increase of 0.0664LY and 0.0647QALY) and lower costs (savings of R\$ 12,905) for the treatment of patients diagnosed with advanced mCRPC.

## Introdução

O câncer de próstata é o tumor maligno mais frequente nos homens ao redor do mundo, se excluídos os casos de câncer de pele não melanoma. No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou em 60.180 novos a incidência de câncer de próstata para os anos de 2012 e 2013, números esses apenas inferiores ao câncer de pele não melanoma (INCA, 2012a), fato este que reflete a tendência mundial. Isso corresponde a um risco estimado de 62 casos novos a cada 100 mil homens no Brasil. Em termos de mortalidade, o câncer de próstata ocupa a segunda colocação entre as causas oncológicas de morte em homens, com 12.778 óbitos no ano de 2010 (taxa de 13,25/100.000), sendo ultrapassado apenas pelo câncer de pulmão, com um taxa de mortalidade de 15,20/100.000 entre homens também no ano de 2010, de acordo com os dados do INCA (INCA, 2012b; INCA, 2012c).

Segundo dados do Ministério da Saúde, a série histórica de 2000-2007 mostra que no ano de 2000 houve 805 internações por câncer de próstata no Brasil, enquanto no ano de 2007 esse número passou para 2.377 internações, o que corresponde a uma variação de 195,3%. Em termos de custos, o SUS despendeu R\$ 749.959,93 no ano 2000 para custear as internações por câncer de próstata e R\$ 4.514.896,02 em 2007, uma variação de 502,0%. Esses números mostram a magnitude do problema do câncer de próstata para o sistema público de saúde brasileiro, lembrando que esses são os custos diretos da internação pela doença, não levando em conta custos indiretos, como perda de produtividade (Ministério da Saúde, 2008).

Ainda que a taxa inicial de resposta seja boa ao tratamento com bloqueio androgênico, a maioria dos pacientes tem progressão da doença ao longo do tempo, caracterizando falha da terapia de bloqueio androgênico e evoluindo com o câncer de próstata resistente à castração (CPRC). Quando isto ocorre, o tratamento mais utilizado atualmente em pacientes sintomáticos é a quimioterapia com docetaxel, usualmente utilizado junto com prednisolona (NCCN, 2012). Em casos de falha desta segunda linha terapêutica, outras opções têm

sido usadas, incluindo tentativas de reutilização de docetaxel ou bloqueio hormonal, mitoxantrona, cetoconazol, cabazitaxel e o acetato de abiraterona.

O acetato de abiraterona tem como alvo a enzima CYP17, presente no citocromo P450, realizando inibição irreversível da mesma. Esta enzima é bastante expressa no tecido tumoral e está envolvida na produção de androgênios, sendo, portanto, um alvo potencial para uma rota alternativa ao bloqueio hormonal convencional.

O acetato de abiraterona é administrado por via oral (em dosagem de 1.000 mg por dia), sendo administrada usualmente com doses baixas de corticóides (como por exemplo prednisolona 5 mg duas vezes ao dia, também por via oral), para contrabalançar o excesso de mineralocorticóides que costuma se desenvolver na utilização desta droga.

Antes de 2010, o único esquema antineoplásico de primeira linha aprovado pela ANVISA, que demonstrou aumentar a sobrevida dos pacientes com CPRC, era o docetaxel administrado em combinação com a prednisona (Attar *et al.*, 2009). Recentemente, o cabazitaxel, também em combinação com a prednisona, foi aprovado nos Estados Unidos e no Brasil como tratamento de segunda linha após a falha do tratamento com docetaxel no tratamento do CPRC (FDA, 2012; ANVISA, 2012a). O cabazitaxel é o único medicamento disponível no Brasil cuja indicação é a mesma do acetato de abiraterona. Sendo assim, o objetivo desta avaliação econômica é desenvolver uma análise de custo-efetividade avaliando o uso do acetato de abiraterona em comparação ao cabazitaxel no tratamento do câncer de próstata em pacientes resistentes à castração (CPRC), depois de falha à quimioterapia com o docetaxel, sob a perspectiva do Sistema Privado de Saúde do Brasil.

## Métodos

### Revisão da literatura

As bases de dados utilizadas foram MEDLINE, Cochrane CENTRAL, LILACS e a base de resumos do congresso da *American Society of Clinical Oncology*. Foram incluídos en-

saos clínicos randomizados, que tivessem feito comparação de acetato de abiraterona com controle ou algum outro tratamento, em pacientes que tivessem tido progressão da doença após quimioterapia com docetaxel, publicados até fevereiro de 2012. Desta forma, estudos que tivessem investigado o acetato de abiraterona em um momento mais precoce da doença, como pacientes que tivessem progredido após falha de bloqueio androgênico e ainda não tivessem sido submetidos à quimioterapia, foram excluídos. Estudos com delineamento diferente de ensaio clínico randomizado (ECR) não foram incluídos.

### Acetato de abiraterona

As buscas nos portais LILACS e Cochrane CENTRAL não retornaram nenhuma citação. A busca na base de dados MEDLINE retornou 103 citações, dentre as quais havia somente um ECR. No estudo conduzido por de Bono e col., foi comparado o efeito do acetato de abiraterona (1.000 mg/dia) acompanhado de prednisolona (10 mg/dia) em baixa dose *versus* somente este corticoide, em pacientes com falha prévia de bloqueio androgênico e quimioterapia com docetaxel (de Bono *et al.*, 2011). Os 1.195 pacientes, provenientes de 147 centros em 13 países, necessitavam ter uma pontuação de 2 ou menos no escore de *performance status* ECOG. O tratamento com acetato de abiraterona era mantido até haver progressão de doença.

O desfecho primário era sobrevida global, definida como tempo entre a randomização e morte (por qualquer causa). O *hazard ratio* (HR) do acetato de abiraterona *versus* placebo foi de 0,65 (IC 95%: 0,54 – 0,77). A sobrevida mediana nos grupos foi de 14,8 e 10,9 meses, respectivamente. O tempo mediano de seguimento dos participantes foi de 12,8 meses. O acetato de abiraterona também mostrou benefício nos desfechos secundários: 29% *versus* 6% na taxa de resposta do PSA ( $p < 0,01$ ), tempo para progressão de PSA (10,2 *versus* 6,6 meses, HR = 0,58, IC 95% 0,46 – 0,73) e sobrevida livre de doença por critérios radiológicos (5,6 vs 3,6 meses, HR = 0,67, IC 95% 0,59 – 0,78).

### Cabazitaxel

Somente um ECR foi localizado avaliando o uso de cabazitaxel em pacientes com câncer de próstata após falha do docetaxel. No estudo conduzido por de Bono e col., foi comparado o efeito do cabazitaxel (25 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas) acompanhado de prednisolona (10 mg/dia) em baixa dose *versus* mitoxantrona (12 mg/m<sup>2</sup> a cada 3 semanas) associado de prednisolona (10 mg/dia), em homens com câncer de próstata que já haviam feito tratamento com bloqueio androgênico e docetaxel, e, a despeito disto, tiveram progressão na doença (de Bono *et al.*, 2010). Os 755 homens de 26 países diferentes tinham idade média de 67 anos e 92% têm ECOG entre 0 e 1. A sobrevida média nos pacientes do caba-

zitaxel foi de 15,1 meses, contra 12,7 na mitoxantrona (HR = 0,70, IC 95% 0,59 – 0,83). O *hazard ratio* para sobrevida livre de progressão (definida como aumento de PSA, progressão de tumor, aumento de dor e morte) foi de 0,74 (IC 95%: 0,64 – 0,86) em favor do cabazitaxel.

## Análise de custo-efetividade

### Estrutura do modelo

Foi analisado o horizonte de tempo *life-time*, de forma a refletir o horizonte de tratamento dos pacientes na condição clínica deste estudo. Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos a partir do segundo ano de análise. Os desfechos de saúde considerados foram: Sobrevida livre de progressão (anos); sobrevida global (anos) e anos de vida ajustados para qualidade (QALYs). Os desfechos econômicos contemplados foram custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como custos de medicamentos, honorários, exames, procedimentos e follow-up. Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de Markov que acompanhou pacientes com câncer de próstata metastático ao longo do curso natural da doença do diagnóstico até a sua morte, considerando a transição dos pacientes por diferentes estados de saúde. Os estados de saúde considerados foram: Sobrevida livre de progressão, progressão e morte. Foram considerados ciclos de três semanas, ou seja, a cada três semanas foram consideradas transições dos pacientes entre os estados de saúde.

A Figura 1 abaixo representa a estrutura do modelo.

O paciente inicia o tratamento com acetato de abiraterona ou prednisolona associada à cabazitaxel no estado de “Sobrevida livre de progressão”. Durante o próximo ciclo de Markov, os pacientes podem permanecer neste estado de saúde “Sobrevida livre de progressão”, ou podem progredir ou morrer. Pacientes em estado de progressão podem permanecer neste estado ou morrer.

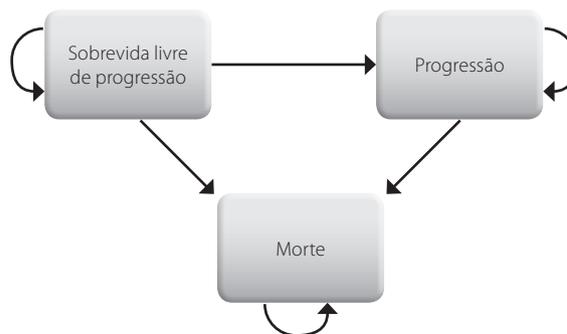


Figura 1 Estrutura do modelo de Markov.

**Dados de eficácia: Sobrevida Global (SG)**

Os dados de eficácia para SG foram retirados de estudos clínicos (de Bono *et al.*, 2011; de Bono *et al.*, 2010; Berry *et al.* 2002; Tannock *et al.*, 1996; Kantoff *et al.*, 1999). Para comparar o uso de acetato de abiraterona com o uso de prednisolona associada à cabazitaxel foi necessário realizar uma comparação indireta.

O modelo de regressão Weibull foi utilizado para estimar a curva de sobrevida dos pacientes em uso de prednisolona ao longo do horizonte de tempo da análise (*life-time*), com base nos dados do estudo COU-AA-301 (*data on file*). Os parâmetros da curva *Weibull* foram: *Intercept*: 3,03 e *Scale*: 0,6597, *Shape*: 1,5159.

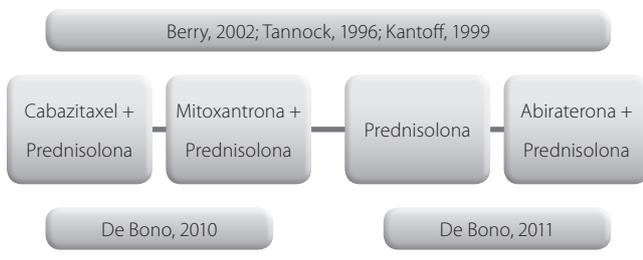
As curvas de sobrevida dos demais comparadores foram desenhadas aplicando os *hazard ratios* (HR) derivados da comparação indireta dos comparadores em relação à prednisolona. Os estudos clínicos incluídos nesta comparação foram:

2 estudos clínicos comparando prednisolona com mitoxantrona associada à prednisolona em pacientes virgens de quimioterapia (Berry *et al.*, 2002; Tannock *et al.*, 1996);

1 estudo clínico comparando hidrocortisona com mitoxantrona associada à hidrocortisona em pacientes virgens de quimioterapia (Kantoff *et al.*, 1999); e

1 estudo clínico comparando cabazitaxel associado à prednisolona com mitoxantrona associada à prednisolona em pacientes que falharam ao docetaxel (de Bono *et al.*, 2010).

O esquema desta comparação indireta está apresentado na Figura 2.



**Figura 2** Esquema de comparação indireta

A análise de comparação indireta pode ser aplicada, pois as populações dos estudos clínicos que fazem parte da análise são semelhantes. A semelhança dos estudos foi com base na análise detalhada do critério de inclusão dos pacientes nos estudos clínicos (Tabela 1).

A Tabela 1 apresenta os resultados da comparação indireta. Nota-se que o HR de mitoxantrona *versus* prednisolona é 1. Essa é uma premissa justificável, pois nos 3 estudos clínicos analisados comparando mitoxantrona + corticosteroide com corticosteroide, mitoxantrona associada a corticosteroide não teve impacto estatisticamente significativo na SG em nenhum deles, sugerindo que o efeito deste medicamento na SG do paciente não é diferente do impacto do tratamento com prednisolona isolada (Berry *et al.*, 2002; Tannock *et al.*, 1996; Kantoff *et al.*, 1999).

Assim, usando a curva de sobrevida global da prednisolona do estudo COU-AA-301 (*data on file*) e os HR (*hazard ratios*) para sobrevida global dos comparadores extraídos da comparação indireta, foram projetadas as curvas de sobrevida global dos comparadores.

**Dados de eficácia: sobrevida livre de progressão (SLP)**

SLP é um desfecho importante em oncologia, uma vez que o tempo para a progressão tem sido utilizado para estimar a SG e, também, o período livre de progressão está frequentemente associado a uma melhor qualidade de vida do que o período após progressão. Desta forma, é importante diferenciar nas avaliações econômicas os estados de saúde pré e pós-progressão e capturar os benefícios potenciais de se prolongar o tempo até a progressão.

Como a heterogeneidade das definições de progressão nos estudos clínicos é evidente, impossibilitando uma estimativa da curva de sobrevida livre de progressão dos tratamentos através de comparação indireta, assumiu-se que a curva de sobrevida livre de progressão do cabazitaxel é equivalente à do acetato de abiraterona. A curva de sobrevida

**Tabela 1** Critério de inclusão dos estudos clínicos

Critério	Abiraterona de Bono <i>et al.</i> , 2011	Cabazitaxel de Bono <i>et al.</i> , 2010
CA de próstata tratado anteriormente com docetaxel, havendo progressão da doença após o mesmo	Inclusão	Inclusão*
Critério de progressão: 2↑ consecutivos no PSA ou evidência radiológica de progressão em partes moles ou osso, + deprivação androgênica (testosterona < 50 ng por decilitro)	Inclusão	Inclusão**
Índice de desempenho ECOG ≤ 2	Inclusão	Inclusão
Aumento de TGO/TGP > 2,5x o normal	Exclusão	-
Tratamento prévio com cetoconazol	Exclusão	-
Outras doenças: HAS descontrolada, doença hepática em atividade (excluindo mtx do tumor), disfunção adrenal, doença cardíaca importante	Exclusão	Exclusão
Uso prévio de mitoxantrona	-	Exclusão

\* No cabazitaxel, após a inclusão do 59º paciente, foi mudado o protocolo, e uma dose prévia de docetaxel < 225 mg /m2 passou a ser um critério de exclusão.

\*\* No cabazitaxel, não era dito que era necessário uma testosterona < 50, e sim: castração cirúrgica (orquiectomia), castração clínica (análogo do LHRH) ou ambos.

**Tabela 2** HR para sobrevida global dos comparadores *versus* prednisolona

Comparador	HR para sobrevida global Versus Prednisolona Média (IC 95%)
Acetato de abiraterona + prednisolona	0,649 (0,543/0,768)
Prednisolona	1 (1/1)
Cabazitaxel + prednisolona	0,703 (0,590/0,830)
Mitoxantrona + prednisolona	1 (1/1)

HR: Hazard Ratio

da livre de progressão da prednisolona em monoterapia foi definida como a curva de descontinuação do tratamento do braço placebo + prednisolona do estudo COU-AA-301 (*data on file*). Assim como com a SG, é necessário projetar as curvas para além do horizonte de tempo dos estudos clínicos. Isto foi feito considerando uma taxa de risco (*hazard ratio*) constante para a progressão a partir do último ponto disponível na curva de *Kaplan-Meier* dos estudos clínicos.

### Duração do tratamento

Os pacientes foram tratados com acetato de abiraterona até a progressão da doença, com base na curva de SLP do estudo COU-AA-301 (*data on file*). Considerando que o tempo máximo de tratamento com acetato de abiraterona reportado no estudo clínico de Fizazi *et al.* foi de 28 ciclos de tratamento (25,6 meses), adotou-se este valor como limite máximo de duração de tratamento com abiraterona no modelo (Fizazi *et al.*, 2012).

É importante lembrar que, para efeito de custo, o tratamento concomitante com prednisolona continua até a morte dos pacientes em todos os comparadores, pois o uso de corticoides é incentivado para uso paliativo nos estudos clínicos mesmo depois do término do uso do tratamento ativo (Berry *et al.*, 2002; Kantoff *et al.*, 1999).

Para a quimioterapia avaliada nesta análise (cabazitaxel), a descontinuação do tratamento foi baseada na duração mediana do tratamento reportada nos estudos clínicos para cada uma das quimioterapias. Para converter a duração mediana de tratamento em uma curva realista que declina com o tempo, uma função exponencial foi calculada baseada no valor mediano. Como quimioterapia é citotóxica, a duração máxima de tratamento permitida é de 10 ciclos, conforme também pode ser observado nos estudos clínicos.

### Utility

Considerou-se que o paciente com câncer de próstata metastático resistente à castração tem um *utility* de 0,610 (COU-AA-301 (*data on file*)). Esse valor de *utility* foi aplicado para todos os pacientes participantes da análise. No entanto, alguns

pacientes têm um valor de *utility* inferior ou superior a este, pois apresentam outras condições clínicas como, por exemplo, progressão da doença, tratamento com drogas que afetam a qualidade de vida do paciente, ou presença de eventos adversos. Os valores de *utility* considerados estão apresentados na Tabela 3. Todos os dados de *utility* foram extraídos do COU-AA-301 (*data on file*) (dados do FACT-P mapeados pelo EQ-5D).

**Tabela 3** Dados de *utilities*

Estado de saúde	Valor Utility (COU-AA-301 ( <i>data on file</i> ))
Paciente livre de progressão em tratamento com acetato de abiraterona ou cabazitaxel*	0,676
Paciente em progressão da doença	0,485
Evento adverso grau 3/4†	-0,108
Paciente em tratamento com cabazitaxel‡	-0,100

\* O paciente livre de progressão, porém em tratamento da doença, tem um incremento no valor de *utility* basal de 0,066 (0,610 + 0,066 = 0,676). † O paciente que tem um evento adverso grau 3 ou 4 tem um decremento no valor de *utility* de -0,108. ‡ O paciente em tratamento com cabazitaxel tem um decremento no valor de *utility* de -0,100.

### Custo com os medicamentos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos inerentes à perspectiva do sistema privado de saúde do Brasil e resumem-se a medicamentos, materiais, exames laboratoriais e de imagem, procedimentos e hospitalizações.

As doses dos medicamentos consideradas no modelo foram:

Acetato de abiraterona: 1000 mg por dia, via oral.

Prednisolona: 10 mg por dia, via oral.

Cabazitaxel: 25 mg/m<sup>2</sup>, a cada 3 semanas, via venosa.

Para o cálculo das doses médias utilizadas por aplicação de cada medicamento, foi considerada a superfície corporal média de 1,89 m<sup>2</sup> e peso corporal médio de 78,26 kg. Esses dados foram extraídos de um banco de dados brasileiro com 67 pacientes com câncer de próstata metastático, refratários ao tratamento hormonal (Evidências Credibilidade Científica, 2012).

O custo do acetato de abiraterona, prednisolona e cabazitaxel foram obtidos da lista de preços da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED (ANVISA, 2012b) e estão apresentados na Tabela 4. Foi utilizado o Preço Fábrica (PF) com 18% de ICMS para a obtenção dos resultados no caso base. O PF foi utilizado para considerar o preço de todos os medicamentos na mesma base.

### Custo com a administração dos medicamentos venosos e com medicamento pré-quimioterapia

Para o protocolo de administração intravenosa (cabazitaxel), foi considerado um custo de infusão para cada aplicação do

**Tabela 4** Custo dos medicamentos

Medicamento	Unidades	Preço Fábrica ICMS 18%
Acetato de abiraterona	120 comprimidos de 250 mg	R\$ 8.554,03
Prednisolona	10 comprimidos de 20 mg	R\$ 14,79
Cabazitaxel	Ampola 60 mg	R\$ 14.468,61

protocolo, bem como os medicamentos administrados como pré-quimioterapia. O custo com o procedimento de infusão foi obtido através da utilização de recursos de uma clínica de oncologia do Brasil. Cada item foi custeado com base na Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM, 2012) e na Revista SIMPRO (SIMPRO, 2011). O custo por infusão para cada protocolo de tratamento é de R\$ 337,19. Este custo é composto por três itens: 1) Honorários (CBHPM - código: 2.01.04.26-0 = R\$209,00); 2) Materiais (Revista Simpro = R\$78,19); 3) Taxa de sala (Valor estimado = R\$50,00). Os materiais incluídos foram: agulha, algodão, cateter, equipo, luva, máscara, seringa, touca e esparadrapo.

Para o protocolo de tratamento com cabazitaxel considerou-se os uso de dexametasona 8 mg (via venosa), ranitidina 50 mg (via venosa) e difenidramina 25 mg (via venosa).

#### **Custo com o tratamento profilático da neutropenia febril**

Além do custo de infusão e pré-medicação, considerou-se que os pacientes em uso de cabazitaxel têm custo com a profilaxia da neutropenia febril. O tratamento profilático é feito com filgrastima 300 mcg por dia, durante 5 dias. O custo de cada frasco de filgrastima (300 mcg) é de R\$ 377,41 (PF 18% ICMS). Com base na opinião de especialista, considerou-se que 25% dos pacientes em uso de cabazitaxel fazem o tratamento profilático (comunicação pessoal). O impacto desta premissa no resultado será avaliada na análise de sensibilidade univariada, num intervalo entre 0% e 50% de pacientes com tratamento profilático.

Alguns pacientes em uso de cabazitaxel acabam desenvolvendo a neutropenia febril; desta forma, o tratamento ativo deste quadro clínico também foi considerado no tratamento dos eventos adversos.

#### **Custo com a progressão da doença**

No estado de progressão da doença, considerou-se que todos os pacientes receberiam tratamento ativo com prednisolona, 10 mg por dia, via oral. Essa premissa está em linha com a conduta adotada no estudo clínico do acetato de abiraterona (de Bono *et al.*, 2011). Além disso, como a taxa de progressão de ambas as drogas analisadas é semelhante, o tratamento após a falha produz um incremento de custo igual para ambos os tratamentos analisados.

#### **Custo com o acompanhamento previsto para os pacientes**

Custos com o acompanhamento dos pacientes foram considerados no modelo. Esses custos consistem em consultas com oncologista, testes de laboratório e de imagem e procedimentos diagnósticos relacionados com a monitorização do estado da doença. A fim de determinar a frequência de utilização destes recursos na prática clínica real, foram consultadas as diretrizes de tratamento do câncer de próstata da Associação Europeia de Urologia (AEU) (Heidenreich *et al.*, 2012), os ensaios clínicos de cada droga (de Bono *et al.*, 2011; de Bono *et al.*, 2010; Berry *et al.*, 2002; Tannock *et al.*, 1996; Kantoff *et al.*, 1999), as bulas de cada uma delas e um oncologista para validação dos dados. Na ausência de informação sobre o seguimento de pacientes sem tratamento, assumimos que o acompanhamento de pacientes sem tratamento seria idêntico ao seguimento de pacientes em uso de drogas orais. A lógica por trás dessa suposição é que acetato de abiraterona e prednisolona têm perfis de segurança favoráveis e, portanto, é provável que o acompanhamento seja menos relacionado ao tratamento, e mais à doença e, portanto, esse acompanhamento é menos provável de mudar uma vez que o término do tratamento ocorra.

Os custos de acompanhamento foram valorados com base na CBHPM (CBHPM, 2012) e estão apresentados na Tabela 5.

#### **Custo com eventos adversos**

Os eventos adversos incluídos na análise estão descritos na Tabela 6, com as respectivas taxas esperadas para cada pro-

**Tabela 5** Item de custo de acompanhamento

Custo médio por mês	
Livre de Progressão	
Em tratamento com cabazitaxel <sup>1</sup>	R\$ 366,82
Após o término do tratamento com cabazitaxel <sup>2</sup>	R\$ 268,93
Em tratamento com acetato de abiraterona <sup>2</sup>	R\$ 268,93
Após progressão	
Todos os tratamentos <sup>3</sup>	R\$ 97,47

<sup>1</sup> Composição do custo: Consulta médica, hemograma, tempo de coagulação, tempo de protrombina, sódio, potássio, cálcio, magnésio, antígeno específico prostático total (PSA) e testosterona. Exames realizados a cada 3 semanas. Glicose, lipidograma e cintilografia óssea. Exames realizados a cada 18 semanas.

<sup>2</sup> Composição do custo: Consulta médica, hemograma, tempo de coagulação, tempo de protrombina, sódio, potássio, cálcio, magnésio, antígeno específico prostático total (PSA) e testosterona. Exames realizados mensalmente. Glicose e lipidograma. Exames realizados a cada 3 meses. Cintilografia óssea, radiografia de tórax e eletrocardiograma. Exames realizados a cada 6 meses.

<sup>3</sup> Composição do custo: Consulta médica, hemograma, tempo de coagulação, tempo de protrombina, sódio, potássio, cálcio, magnésio, antígeno específico prostático total (PSA), testosterona e cintilografia óssea. Exames realizados a cada 6 meses.

**Tabela 6** Taxas de eventos adversos incluídos na análise

Evento adverso	Acetato de abiraterona (de Bono <i>et al.</i> , 2011)	Cabazitaxel (de Bono <i>et al.</i> , 2010)	Custo por evento
Neuropatia	0%	1%	R\$ 148,72
Neutropenia	0%	82%	R\$ 0,00
Neutropenia febril	0%	8%	R\$ 6.899,15
Trombocitopenia	1%	4%	R\$ 1.212,61
Anemia	8%	11%	R\$ 1.018,24
Edema	2%	1%	R\$ 2,06
Hipocalemia	4%	0%	R\$ 966,99
Hipertensão	1%	0%	R\$ 807,31
Artralgia	4%	1%	R\$ 22,83
Astenia	2%	5%	R\$ 0,00
Diarreia	1%	6%	R\$ 291,13
Dispneia	1%	1%	R\$ 1.932,13
Fadiga	8%	5%	R\$ 0,00
Náusea	2%	2%	R\$ 1.385,81
Vômito	2%	2%	R\$ 599,31

toloco de tratamento e custo esperado de tratamento. As incidências esperadas de eventos adversos foram obtidas dos estudos clínicos (de Bono *et al.*, 2011; de Bono *et al.*, 2010). Foram considerados somente eventos adversos graus 3 e 4 com impacto em termos de custo.

O padrão de tratamento de eventos adversos foi obtido a partir da opinião de especialistas. Os custos de procedimentos foram obtidos da CBHPM (CBHPM, 2012) e os custos com medicamentos foram estimados a partir da lista CMED (Anvisa, 2012b).

Os custos unitários dos eventos adversos foram ponderados pela incidência estimada de cada evento para os protocolos de tratamento, e chegou-se ao custo estimado de eventos adversos para cada comparador. Os custos de eventos adversos foram considerados somente para o primeiro ciclo de tratamento.

### Análise de sensibilidade

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida no mesmo e a identificação das variáveis que mais afetam essa incerteza. A análise de sensibilidade objetiva identificar as variáveis com maior impacto sobre os resultados do modelo. Análise de sensibilidade univariada e probabilística foi realizada para validar os resultados desta avaliação econômica.

## Resultados

### Análise de Custo-Efetividade

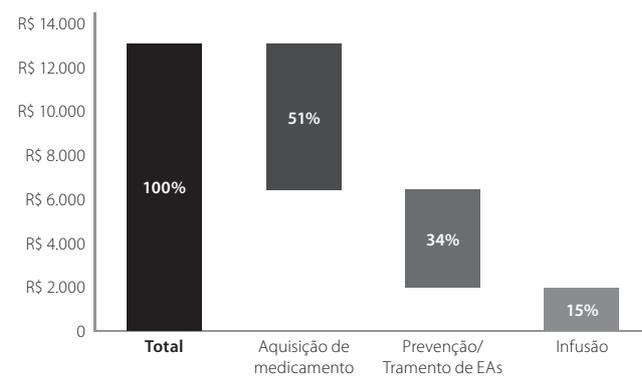
Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela razão de custo-efetividade incremental (RCEI). Esta é definida, para duas alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pelo medicamento em análise dividido pelo ganho adicional em saúde alcançado pelo mesmo. Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

Com relação aos custos de tratamento, observa-se que no horizonte de tempo *lifetime* o acetato de abiraterona está associado a uma redução de R\$ 12.905 quando comparado ao cabazitaxel. Deste valor, 51% referem-se aos gastos com aquisição dos medicamentos em questão, 15% a gastos com infusão e 34% a prevenção e tratamento de eventos adversos. A Figura 3 apresenta como está distribuída a redução dos custos.

**Tabela 7** Resultado clínico e econômico no horizonte de tempo da análise (life-time)

	Acetato de abiraterona	Cabazitaxel	Incremental
<b>Sobrevida (ano)</b>			
SLP	0,7331	0,7331	-
SG	1,3559	1,2895	0,0664
QALY	0,7977	0,7329	0,0647
<b>Custos (R\$)</b>			
Medicamento	R\$ 75.944	R\$ 82.583	-R\$ 6.638
Pré-QT e infusão	R\$ 0	R\$ 1.992	-R\$ 1.992
Medicamentos concomitantes	R\$ 366	R\$ 3.761	-R\$ 3.395
Eventos adversos incrementais (baseline: acetato de abiraterona)	R\$ 0	R\$ 589	-R\$ 589
Follow-up	R\$ 3.260	R\$ 3.550	-R\$ 290
TOTAL	R\$ 79.571	R\$ 92.475	-R\$ 12.905
RCEI	Cost-saving		

QALY: Ano de vida ajustado para qualidade; RCEI: Razão de Custo-Efetividade Incremental; SLP: Sobrevida livre de progressão; SG: Sobrevida global.

**Figura 3** Composição dos custos incrementais

Em relação à eficácia, o acetato de abiraterona apresentou um perfil melhor que o grupo em tratamento com cabazitaxel, com um aumento de sobrevida estimado de 24,2 dias (0,0664 anos) e melhorando a qualidade de vida dos pacientes (aumento de 0,0647 QALYs).

## Análise de sensibilidade

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de eficácia (probabilidade de eventos) e taxa de desconto foi atribuída a distribuição de probabilidade Beta, para os parâmetros de custos foi atribuída a distribuição de probabilidade de Gama.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados foram avaliados e classificados em: Quadrante 1 (efetividade incremental > 0 e custo incremental > 0); Quadrante 2 (efetividade incremental < 0 e custo incremental > 0); Quadrante 3 (efetividade incremental < 0 e custo incremental < 0) e Quadrante 4 (efetividade incremental > 0 e custo incremental < 0). Os resultados estão apresentados na Figura 4.

Observa-se que os resultados concentram-se no quadrante IV: mais efetivo com menor custo. Tem-se 18,1% dos resultados no quadrante I (abiraterona é mais cara e mais efetiva), 5,7% no quadrante II (abiraterona é mais cara e menos efetiva), 18,6% no quadrante III (abiraterona é mais barata e menos efetiva) e 57,6% no quadrante IV (abiraterona é mais barata e mais efetiva, cenário dominante).

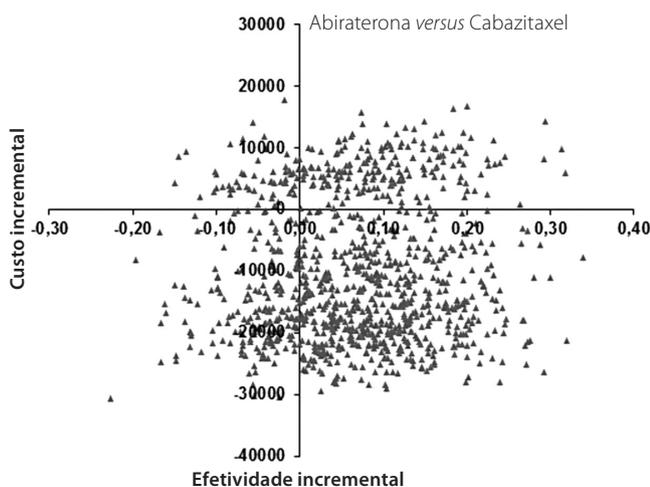
Observa-se que, considerando uma disposição a pagar de pelo menos R\$ 30.000 por ano de vida salvo, a análise mostra que 80% das iterações da análise de sensibilidade

probabilística tiveram como resultado uma razão de custo efetividade incremental inferior a este limite de disposição a pagar. Se a disposição a pagar for zero, a análise mostra que existe uma probabilidade de 76,2% do resultado da análise estar dentro desta realidade.

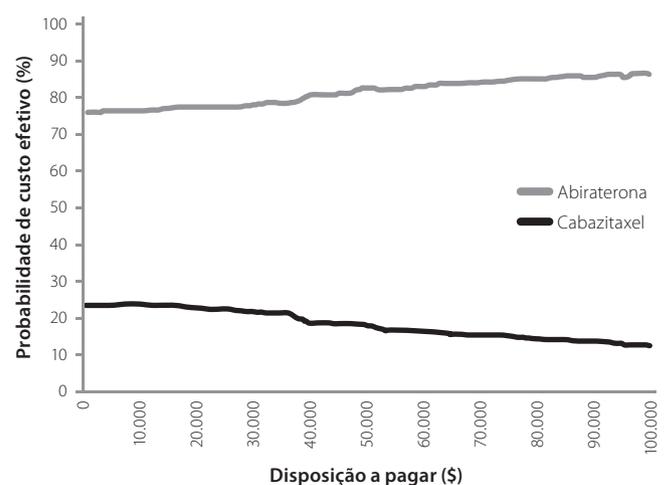
Análise de sensibilidade univariada também foi desenvolvida para avaliar o impacto de se considerar o reaproveitamento do frasco de cabazitaxel no resultado da avaliação econômica. O resultado de custo-efetividade, caso seja assumido que o frasco de cabazitaxel pode ser reaproveitado, ou seja, cada paciente usa 47 mg por dose e apenas o custo destas 47 mg é considerado por paciente por dose e não mais o custo do frasco inteiro (60 mg), é ainda dominante para acetato de abiraterona. Outros parâmetros também foram avaliados e o resultado mostrou que mesmo variando estes parâmetros, abiraterona é dominante em comparação ao tratamento com cabazitaxel, exceto quando consideramos que a abiraterona não tem benefício em comparação a prednisona (HR = 1) ou quando assumimos que o cabazitaxel é mais efetivo que a abiraterona (HR = 0,5 vs mitoxantrona). Os parâmetros avaliados estão apresentados na Tabela 8.

## Discussão

O tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração pós-falha da primeira linha de quimioterapia com docetaxel passou por profundas mudanças nos últimos anos. Em Outubro de 2010 foi aprovado pela ANVISA o cabazitaxel, a primeira opção terapêutica que demonstrou ganho de sobrevida nos estudos clínicos, constituindo-se um marco para o tratamento de pacientes com CPRC pós-falha do docetaxel. Posteriormente, a ANVISA aprovou em Novembro de 2011 o acetato de abiraterona para a mesma indicação de uso. Neste contexto, o presente



**Figura 4** Resultado da análise de sensibilidade considerando o desfecho de anos de vida: Plano de Custo-Efetividade Incremental



**Figura 5** Curva de Aceitabilidade

**Tabela 8** Parâmetros avaliados na análise de sensibilidade

Parâmetro	Caso Base	Limite inferior	Limite superior	Resultado: Lim inferior	Resultado: Lim superior
Horizonte de tempo	10	1 ano	5 anos	Dominante	Dominante
Taxa de desconto: custo	5,0%	0%	10%	Dominante	Dominante
Taxa de desconto: efetividade	5,0%	0%	10%	Dominante	Dominante
HR SG: Abiraterona vs prednisolona	0,649	0,5	1	Dominante	Abiraterona é mais barata e menos efetiva
HR SG: Cabazitaxel vs mitoxantrona	0,703	0,5	1	Abiraterona é mais barata e menos efetiva	Dominante
Superfície Corporal	1,89	1,512	2,268	Dominante	Dominante
Utility CPRC metastático	0,610	0,49	0,73	Dominante	Dominante
Utility CPRC metastático pós-progressão	0,485	0,39	0,58	Dominante	Dominante
Profilaxia neutropenia febril	25%	0%	50%	Dominante	Dominante
Taxa de reaproveitamento do frasco	0%	0%	100%	Dominante	Dominante

trabalho teve como objetivo auxiliar a tomada de decisão utilizando como critério a razão de custo-efetividade incremental, um desfecho amplamente utilizado em análise de Economia da Saúde.

De acordo com os resultados do presente trabalho, o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração, após falha a docetaxel, com acetato de abiraterona é mais efetivo e requer um custo menor em comparação ao grupo em tratamento com cabazitaxel e, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2012), pode-se dizer que acetato de abiraterona é *cost-saving* (dominante) em comparação ao tratamento com cabazitaxel.

Até onde os autores verificaram, esta é a primeira análise de custo-efetividade avaliando o tratamento de pacientes com câncer de próstata pós-falha do docetaxel a partir de dados brasileiros. Também não foi encontrado nenhum artigo publicado em periódicos científicos considerando os mesmos comparadores e população-alvo. Uma busca pela literatura encontrou dois estudos que foram apresentados como pôster em congressos internacionais, cujas conclusões estão em linha com esta análise.

Leslie Wilson e colaboradores apresentaram recentemente no Congresso Europeu de Economia da Saúde (*European Congress on Health Economics* 2012) um trabalho que avaliou a relação custo-efetividade de abiraterona e cabazitaxel no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração nos EUA sob a perspectiva da sociedade. Este estudo apresentou resultados divergentes de nosso estudo. Os pesquisadores mostraram que cabazitaxel apresenta maior custo e maior efetividade que a abiraterona, com uma RCEI de cerca de US\$ 925K/QALYS e US\$ 378K/LYS, enquanto o presente estudo demonstrou que a abiraterona é mais efe-

tiva que o cabazitaxel a um menor custo. Entretanto, as conclusões dos autores foram semelhantes às nossas, já que eles consideraram que o cabazitaxel não se mostra custo efetivo comparado com qualquer uma das alternativas de tratamento (Wilson *et al.*, 2012).

Já Persson *et al.*, em trabalho apresentado no congresso internacional da ISPOR, obteve resultados em linha com os deste estudo. Os pesquisadores estimaram que o acetato de abiraterona apresenta menor custo (economia de € 1.100) e maior efetividade (0,11 QALY) quando comparado ao cabazitaxel no tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração sob a perspectiva da sociedade na Suécia, sendo portanto a opção terapêutica dominante (Persson *et al.*, 2012).

Um dos pontos fortes do estudo foi a possibilidade de avaliar todos os custos médicos diretos relacionados aos pacientes. Considerando o melhor perfil de segurança do acetato de abiraterona, foi observado que 34% da economia de custos gerada na comparação entre acetato de abiraterona e cabazitaxel foi devido ao tratamento e prevenção de eventos adversos e, portanto, limitar a análise ao custo de aquisição das terapias (abiraterona vs. cabazitaxel) resulta em subestimação dos custos. A análise de sensibilidade mostrou que os resultados se mantiveram robustos frente às incertezas do modelo, sendo que a probabilidade de o acetato de abiraterona ser dominante é 10 vezes maior que a probabilidade de a mesma ser dominada frente ao cabazitaxel (dominante 57,6% vs 5,7% dominada).

Entretanto, este trabalho apresenta algumas limitações. Considerando que não há estudos *head-to-head* comparando o acetato de abiraterona ao cabazitaxel e que uma meta-análise de rede também não pôde ser conduzida pela

ausência de estudos clínicos que viabilizassem a criação da rede, a principal limitação está na comparação indireta que foi assumida nesta análise, que pode ter tanto subestimado quanto supervalorizado os resultados de sobrevida global. Outra limitação foi a impossibilidade de comparar a SLP devido às diferentes definições adotadas nos estudos. A premissa adotada de assumir igual efetividade em SLP para ambos os grupos sendo comparados tende a subestimar os resultados de SLP do acetato de abiraterona e/ou superestimar os do cabazitaxel.

## Conclusão

A análise de custo-efetividade realizada mostrou que o tratamento com acetato de abiraterona tem maior benefício e menor custo comparado ao cabazitaxel (*cost-saving*).

## Referências bibliográficas

- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res4921\\_04\\_11\\_2011.html](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2011/res4921_04_11_2011.html) Acessado em: Abril de 2012a.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Secretaria executiva - CMED. Lista de preços de medicamentos: preço fábrica e preço máximo ao consumidor. Atualizada em 21/08/12. Acessado em: Setembro de 2012b.
- Attar RM, Takimoto CH, Gottardis MM. Castration-Resistant Prostate Cancer: Locking Up the Molecular Escape Routes. *Clin Cancer Res* 2009;15:3251-3255.
- Berry W, Dakhil S, Modiano M, et al. Phase III study of mitoxantrone plus low dose prednisone versus low dose prednisone alone in patients with asymptomatic hormone refractory prostate cancer. *J Urol*. 2002;168(6):2439-2443.
- CBHPM - Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. Disponível em: [www.amb.org.br](http://www.amb.org.br) Acessado em: Setembro de 2012.
- de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(21):1995-2005.
- de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. TROPIC Investigators. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
- Evidências Credibilidade Científica - Banco de dados Auditron. Disponível em: <http://novoauditron.com.br/> - acesso restrito. Acessado em: Abril de 2012.
- FDA - Food and Drug Administration. Disponível em: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2010/201023lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/201023lbl.pdf) Acessado em: Abril de 2012.
- Fizazi K, Scher HI, Molina A, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012. pii: S1470-2045(12)70379-0. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70379-0. [Epub ahead of print]
- Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. Guidelines on Prostate Cancer: European Association of Urology. Disponível em: [http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer\\_LR%20March%2013th%202012.pdf](http://www.uroweb.org/gls/pdf/08%20Prostate%20Cancer_LR%20March%2013th%202012.pdf) Acessado em: Fevereiro de 2012.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer - Incidência de Câncer no Brasil. Estimativa 2012. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012/estimativa2012111.pdf> Acessado em: Outubro de 2012a.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer - Câncer de Próstata. Disponível em: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/prostata/definicao> Acessado em: Outubro de 2012b.
- INCA - Instituto Nacional de Câncer - Atlas de Mortalidade por Câncer. Disponível em: <http://mortalidade.inca.gov.br/Mortalidade/prepararModelo03.action> Acessado em: Outubro de 2012c.
- Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the cancer and leukemia group B 9182 study. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2506-2513.
- Ministério da Saúde. POLÍTICA NACIONAL DE ATENÇÃO INTEGRAL À SAÚDE DO HOMEM - Princípios e Diretrizes. Brasília, novembro de 2008. Disponível em: [http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica\\_nacional\\_atencao\\_homem.pdf](http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_atencao_homem.pdf) Acessado em: Setembro de 2012.
- NCCN - National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prostate Cancer. Version 3.2012. Disponível em: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf) Acessado em: Setembro de 2012.
- OMS - Organização Mundial de Saúde. Disponível em: [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_thresholds/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_thresholds/en/index.html) Acessado em: Setembro de 2012.
- Persson U, Nilsson S, Hjortsberg C, et al. Economic evaluation of abiraterone acetate as treatment for metastatic castration resistant prostate cancer after failure of docetaxel in Sweden. *Value in Health*. 2012;15:a219.
- Revista SIMPRO. Informações e Soluções em Saúde. Edição de Março de 2011.
- Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996;14(6):1756-1764.
- Wilson L et al. Presentation: Cost effectiveness Analysis of Abiraterone, Cabazitaxel, and Mitoxantrone for treating Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. European Congress on Health Economics 2012 (ECHE 2012). Disponível em: <http://eche2012.abstractsubmit.org/presentations/3426/> Acessado em: Setembro de 2012.