

Abiraterona para câncer de próstata
metastático resistente à castração em
pacientes com uso prévio de
quimioterapia

Nº 464
julho/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

2019 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>

SUMÁRIO

Sumário.....	3
Legendas.....	4
1. CONTEXTO	5
2. RESUMO EXECUTIVO	6
3. TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE A CASTRAÇÃO	9
3.1. Aspectos clínicos	9
3.2. Acetato de Abiraterona.....	9
4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA	12
5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA.....	15
5.1. Objetivos.....	15
5.2. Métodos	15
5.3. Resultados.....	18
5.4. Discussão	28
6. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE.....	30
6.1. Objetivo	30
6.2. Metodologia.....	30
6.3. Resultados.....	46
6.4. Discussão	48
7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	51
7.1. Métodos	51
7.2. Resultados.....	54
8. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES.....	59
9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO	59
10. COMENTÁRIOS FINAIS	61
11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	61
12. CONSULTA PÚBLICA.....	61
Contribuições técnico-científicas	62
Contribuições sobre experiência ou opinião.....	63
Avaliação global das contribuições	63
13. DELIBERAÇÃO FINAL	64
14. DECISÃO	64
15. REFERÊNCIAS.....	65

Legendas

ATS	Avaliação de Tecnologias em Saúde
AVG	Anos de Vida Ganhos
BPI-SF	Brief Pain Inventory–Short Form
mCRPC	Câncer de Próstata Metastático Resistente à Castração
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECR	Ensaio Clínico Randomizado
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confiança
INCA	Instituto Nacional de Câncer
MS	Ministério da Saúde
NATS	Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde
OS	Overall Survival
PSA	Antígeno Prostático Específico
PSAWG	Prostate Specific Antigen Working Group
QALY	Anos de Vida Ajudados para Qualidade
RCEI	Razão Incremental de Custo-Efetividade
REBRATS	Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde
RS	Revisão Sistemática
SUS	Sistema Único de Saúde

1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Acetato de abiraterona

Indicação: tratamento de câncer de próstata metastático resistente a castração (mCRPC), em pacientes que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel

Demandante: SCTIE/MS

Contexto: Estimativas do INCA demonstram que o câncer de próstata é o mais incidente entre homens em todas as regiões do país, com risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens em 2018. Para pacientes com mCRPC, cuja doença progride após o tratamento convencional de primeira linha (usalmente docetaxel), o esquema abiraterona/prednisona é uma alternativa de crescente aceitação. Esta terapia tem demonstrado o potencial de reduzir sintomas e prolongar sobrevida em pacientes com mCRPC, porém não se encontra atualmente disponível no SUS.

Pergunta: Em pacientes com mCRPC, que já receberam terapia antineoplásica com docetaxel, o tratamento com acetato de abiraterona é eficaz, seguro e custo-efetivo, quando comparado com placebo ou tratamento paliativo?

Evidências científicas: Foi realizada revisão sistemática da literatura, com buscas no PubMed, Cochrane CENTRAL e Embase, sem restrição de data. O Foram incluídos dois ensaios clínicos na revisão sistemática e metanálise, com um total de 1409 pacientes (940 na abiraterona e 469 no placebo). A sobrevida global dos pacientes que receberam abiraterona foi significativamente maior com em relação àqueles que receberam placebo (HR= 0,65, IC95% 0,55-0,76; I2= 0%). Comparada ao placebo, a abiraterona prolongou significativamente o tempo de progressão do PSA. Não houve diferença significativa em termos de eventos adversos, comparando abiraterona com placebo. A qualidade metodológica foi considerada moderada em um dos ECRs incluídos (devido a falta de clareza na descrição de alguns elementos do protocolo), e boa no outro estudo. Não houve evidência de heterogeneidade significativa dos resultados. Cabe destacar, como potencial limitação, que a redução dos riscos relativos não se traduz, neste caso, em benefício absoluto de grande magnitude, devido a curta sobrevida global observada na população com mCRPC.

Avaliação econômica: A abiraterona ocasionou o ganho de 0,88 QALY e 1,43 anos de vida ganhos, enquanto que estes valores no placebo foram de 0,67 e 1,08, respectivamente (ambos já ajustados pela taxa de desconto). O custo total na estratégia abiraterona foi de cerca de R\$ 44 mil, enquanto que no placebo o total foi de aproximadamente R\$ 2 mil. As relações de custo-efetividade incremental foram de R\$ 197.956 por QALY e R\$ 120.540 por ano de vida ganho. Em nenhuma das análises de sensibilidade univariadas – onde foram variados o parâmetro de efetividade, valores de utilidade e custos – os valores ficaram abaixo de R\$ 100.000 por QALY.

Análise de impacto orçamentário: a estimativa principal foi de custo global anual próximo a 190 milhões de reais, com impacto cumulativo em 5 anos de 939 milhões de reais. Na análise de sensibilidade, foram observados valores de 223 milhões de reais no cenário mais otimista, e acima de 2 bilhões no cenário mais pessimista. A variável de maior impacto nos resultados foi o custo do tratamento.

Experiência internacional: O NICE recomenda condicionalmente a tecnologia como uma opção terapêutica a ser disponibilizada no sistema de saúde inglês (NHS). Na Austrália, a abiraterona após quatro submissões, foi incorporada.

Considerações finais: A metanálise dos dois ensaios clínicos disponíveis na literatura mostra que a abiraterona é mais efetiva que o placebo em pacientes com câncer de próstata resistente à castração, após progressão da doença. O benefício em termos absolutos, porém, é de aumento de sobrevida global inferior a quatro meses. A análise de custo-efetividade mostrou uma relação incremental bastante alta, próxima de R\$ 200 mil para o desfecho de QALY, e R\$ 120 mil para anos de vida ganho. No impacto orçamentário, as cifras são elevadas, com impacto previsto

acima de 900 milhões de reais em 5 anos, e se mantém próximas a R\$ 450 milhões mesmo no cenário alternativo com parâmetros mais conservadores.

Decisão preliminar da CONITEC: A CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, nos dias 03 e 04 de abril de 2019, recomendou a incorporação da abiraterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático resistente a castração (mCRPC) que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS. A matéria foi disponibilizada para consulta pública.

Consulta pública: O Relatório foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 26/2019 entre os dias 09/05/2019 a 28/05/2019. Foram recebidas 20 contribuições técnico-científicas e 25 contribuições de experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Após apreciação da Consulta Pública conclui-se que a maioria das contribuições concordou com a incorporação da Abiraterona pelo SUS para o tratamento do Câncer de próstata metastático resistente à castração após uso de docetaxel. Entende-se que as argumentações reforçaram a recomendação inicial de incorporação sugerida pela CONITEC.

Deliberação final: Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/06/2019 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a Abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração, em pacientes com uso prévio de quimioterapia, conforme a Assistência Oncológica no SUS. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 453/2019.

Decisão: Incorporar a abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia, conforme a Assistência oncológica no SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 38, publicada no Diário Oficial da União nº 142, seção 1, página 147, em 25 de julho de 2019.

3. TRATAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO RESISTENTE A CASTRAÇÃO

3.1. Aspectos clínicos

O câncer de próstata (CP) é o mais incidente entre homens em todas as regiões do país, representando um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens em 2018 (1). O tratamento primário se define a partir da expectativa de vida dos pacientes e da estratificação de risco (2).

De forma simplificada, para pacientes em que a doença evolui, a primeira linha de tratamento é a terapia hormonal, considerada o tratamento padrão para homens com doença metastática hormônio-sensível. No entanto, apesar de fornecer resultados iniciais muito satisfatórios na maioria dos pacientes, a terapia hormonal é uma abordagem paliativa, e não curativa. Sendo assim, após um período de tempo amplamente variável, ocorre inexoravelmente a evolução para doença metastática resistente à castração, com piora do prognóstico (3). Nesses casos, outras linhas de terapia são adicionadas ao tratamento, incluindo a quimioterapia (4). Dentre os tratamentos quimioterápicos, docetaxel e cabazitaxel são recomendados como primeira e segunda linhas, respectivamente, tendo demonstrado aumento de sobrevida para pacientes refratários à terapia hormonal (5, 6). No SUS, a medicação mais frequentemente utilizada é o docetaxel (7).

Para pacientes cuja doença progride após o tratamento com docetaxel, o prognóstico é usualmente reservado, e a sobrevida mediana fica entre 12 e 18 meses, mesmo com os melhores tratamentos disponíveis (8).

Não há consenso sobre qual é a melhor alternativa a ser adicionada ao tratamento nessa fase, estando entre as opções o esquema abiraterona/prednisona ou enzalutamida (2). Esses medicamentos são considerados um novo padrão de cuidado, sendo o esquema abiraterona/prednisona objeto de avaliação de custo-efetividade em diversos países (9-11). Nenhum desses medicamentos foi avaliado para incorporação ao SUS, ainda que seu uso seja frequente por meio de ações judiciais.

3.2. Acetato de Abiraterona

Dentre os mecanismos propostos para a manutenção da ativação dos receptores adrenais (RAs) que medeiam o crescimento e evolução do CP, inclui-se a síntese de androgênios pelas adrenais e pelo próprio tumor, mediada pela *upregulation* da enzima 17 alfa-hidroxilase (CYP17). Por

consequente, a inibição da CYP17 é uma estratégia para o controle do câncer de próstata metastático resistente à castração (MCRPC). O acetato de abiraterona é inibidor seletivo, potente e irreversível da CYP17 e, dessa forma, surge como alternativa terapêutica nesses casos.

Os níveis de CYP17 se encontram significativamente mais elevados (cerca de 17 vezes) em metástases de MCRPC do que em tumores primários da próstata (12). Em estudos de fase 1 e 2 (13), acetato de abiraterona, administrado uma vez ao dia em doses de 250 a 2000mg, se associou a efeitos antitumor, incluindo redução de antígeno próstata-específico (PSA), e redução da contagem de células tumorais circulantes. O fármaco também suprimiu níveis séricos de testosterona para níveis indetectáveis ou quase-indetectáveis no primeiro mês de tratamento. Quando combinado à prednisona, o acetato de abiraterona suprimiu os níveis de testosterona no sangue e no aspirado de medula óssea, para níveis abaixo de 1 pg/mL em pacientes com MCRPC, com manutenção da supressão durante a progressão da doença; além disso, a combinação de um corticoide ao acetato de abiraterona reduz os sintomas adversos causados pelo excesso de mineralocorticoide abiraterona-induzido (13).

O acetato de abiraterona, administrado por via oral, é rapidamente absorvido e convertido em seu metabólito ativo (abiraterona), com concentração plasmática máxima em tempo mediano de 2h (14). A exposição sistêmica ao princípio ativo é aumentada significativamente com a administração concomitante com a refeição, e, portanto, recomenda-se o uso do fármaco longe das refeições.

A abiraterona se liga extensamente (>99%) às proteínas plasmáticas albumina e alfa-1 glicoproteína, e parece haver extensa distribuição aos tecidos periféricos. Seu metabolismo é predominantemente hepático, mediado por atividade de esterases, sem envolvimento de enzimas CYP. A meia-vida plasmática terminal média da abiraterona em pacientes com MCRPC é de 12 horas (14).

Não há impacto relevante de disfunção renal ou doença renal dialítica na farmacocinética da abiraterona (14, 15), não sendo necessário ajuste de doses nessas populações. Disfunção hepática leve (classificação Child-Pugh A) tem impacto mínimo no metabolismo da abiraterona (15), e não requer ajuste de doses. Devido à ausência de dados de literatura sobre o impacto de lesões hepáticas mais graves, (Child Pugh classes B ou C), não é possível prever ajuste da dose, e recomenda-se utilizar a abiraterona em pacientes com insuficiência hepática moderada com precaução, e somente se o benefício compensar claramente o possível risco (14).

Desde sua aprovação pela ANVISA em 2011, a abiraterona tem sido amplamente utilizada, com estudos demonstrando benefício clínico em todos os subgrupos de pacientes com MCRPC (8, 16, 17), conforme descrito em detalhes nas próximas seções.

4. DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA AVALIADA

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Acetato de abiraterona

Nomes comerciais: ZYTIGA, BALEFIO, MATIZ, ZOSTIDE.

Apresentação: Comprimidos de 250 mg ou 500 mg de acetato de abiraterona

Indicações aprovadas na ANVISA:

- Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração (mCRPC) que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica;

- Tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

Indicação avaliada no presente relatório: Tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático resistente à castração (mCRPC) e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

Posologia e Forma de Administração: A dose recomendada de acetato de abiraterona é 1000 mg (dois comprimidos de 500 mg ou quatro comprimidos de 250 mg) em uma única tomada diária, que não deve ser realizada durante a refeição. O comprimido deve ser tomado com o estômago vazio, pelo menos uma hora antes ou pelo menos duas horas após uma refeição. Os comprimidos devem ser deglutidos inteiros, com água. Para o câncer da próstata metastático resistente à castração (mCRPC), o acetato de abiraterona é utilizado com 10 mg de prednisona ou prednisolona diariamente.

Contraindicações: O acetato de abiraterona é contraindicado em mulheres grávidas ou que potencialmente possam estar grávidas, pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou qualquer excipiente presente na formulação, e pacientes com insuficiência hepática grave.

Precauções:

Acetato de abiraterona pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica, como consequência dos níveis aumentados de mineralocorticoides resultantes da inibição da CYP17. A administração concomitante de um corticosteroide suprime o estímulo do hormônio adrenocorticotrópico (ACTH), resultando em redução da incidência e da gravidade destas reações adversas. É necessário ter cautela ao tratar pacientes cujas condições médicas pré-existentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou

retenção hídrica, como por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular.

O acetato de abiraterona deve ser usado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular. A segurança de acetato de abiraterona em pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) <50%, ou insuficiência cardíaca Classe III ou IV da New York Heart Association, ou insuficiência cardíaca Classe II a IV da NYHA não foi estabelecida. A hipertensão deve ser controlada e a hipopotassemia deve ser corrigida antes de iniciar o tratamento com acetato de abiraterona. A pressão arterial, o potássio sérico e a retenção hídrica devem ser monitorados pelo menos mensalmente. O prolongamento de QT foi observado em pacientes com hipocalcemia em associação com o tratamento com acetato de abiraterona.

Diminuição da densidade óssea pode ocorrer em homens com mCRPC. O uso de acetato de abiraterona em combinação com um glucocorticoide pode aumentar esse efeito.

Casos de miopatia foram relatados em pacientes tratados com acetato de abiraterona. Alguns pacientes apresentaram rabdomiólise com insuficiência renal. A maioria dos casos foi desenvolvida no primeiro mês de tratamento e recuperada após a retirada de acetato de abiraterona. Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopatia/rabdomiólise.

Aumentos acentuados das enzimas hepáticas levando à descontinuação do medicamento ou modificação da dose ocorreram em estudos clínicos controlados. Os níveis séricos de transaminases e bilirrubina devem ser avaliados antes de iniciar o tratamento com acetato de abiraterona, a cada duas semanas durante os primeiros três meses de tratamento e, depois disso, mensalmente. Se sintomas clínicos ou sinais sugestivos de hepatotoxicidade forem observados, as transaminases séricas devem ser avaliadas imediatamente. Se a qualquer momento os níveis de ALT (alanina aminotransferase) ou AST (aspartato aminotransferase) aumentarem mais de 5 vezes o limite superior da normalidade, ou se os níveis de bilirrubina se elevarem acima de 3 vezes o limite superior da normalidade, o tratamento com acetato de abiraterona deve ser interrompido imediatamente e a função hepática monitorada com cuidado. A retomada do tratamento com acetato de abiraterona somente pode ocorrer após o retorno dos testes de função hepática aos níveis da linha de base e em nível de dose reduzida.

Em pacientes que desenvolvem hepatotoxicidade grave (nível de ALT ou AST equivalente a 20 vezes o limite superior da normalidade) a qualquer momento durante o tratamento, acetato de abiraterona deve ser descontinuado e os pacientes não devem ser tratados novamente com o fármaco.

Pacientes com hepatite viral ativa ou sintomática foram excluídos dos estudos clínicos; portanto, o uso de acetato de abiraterona nesta população não é recomendado.

Não existem dados sobre a segurança e a eficácia de doses múltiplas de acetato de abiraterona quando administrados a pacientes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child Pugh Classe B ou C). Não é possível prever o ajuste da dose nesses casos. Acetato de abiraterona deve ser utilizado com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada, e somente se o benefício compensar claramente o possível risco. Há raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática aguda e hepatite fulminante, alguns com desfecho fatal.

Recomenda-se cautela e, se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de acetato de abiraterona continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoides.

Em pacientes recebendo prednisona ou prednisolona que estão sujeitos a estresse fora do comum, uma dose aumentada de um corticosteroide pode ser indicada antes, durante ou depois da situação de estresse.

A segurança e a eficácia do uso concomitante de acetato de abiraterona e quimioterapia citotóxica não foi estabelecida.

Em um estudo clínico randomizado em pacientes assintomático ou levemente sintomático com mCRPC predominantemente óssea, no momento da descoberta, a adição de dicloreto de rádio 223 a acetato de abiraterona mais prednisona/prednisolona mostrou um aumento na mortalidade e uma taxa aumentada de fratura. O dicloreto de rádio 223 não é recomendado para uso em combinação com acetato de abiraterona mais prednisona/prednisolona fora dos estudos clínicos.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

5.1. Objetivos

Realizar revisão sistemática da literatura sobre a eficácia e segurança do medicamento abiraterona para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração, em pacientes previamente tratados com docetaxel.

Sumarizar as evidências referentes ao uso de abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração e após uso de quimioterapia, com o intuito de levantar este dado para posterior utilização no modelo de custo-efetividade para esse grupo de pacientes. A metodologia da revisão sistemática (RS) utilizou predominantemente as recomendações da *Cochrane Collaboration*. Os resultados são apresentados de acordo com o *checklist* PRISMA (18).

5.2. Métodos

5.2.1. Pergunta estruturada

A pergunta PICO está sumarizada na tabela a seguir:

TABELA 1. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Pacientes com mCRPC, que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel
Intervenção (tecnologia)	Terapia com acetato de abiraterona, combinado ou não com corticosteroide
Comparação	Placebo
Desfechos	Qualquer desfecho avaliado nos estudos, com foco em sobrevida e eventos adversos
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado

5.2.2. Critérios de seleção

5.2.3. Tipos de estudo

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados (ECRs), com restrição para o idioma inglês.

Foram incluídos estudos que avaliaram a eficácia da abiraterona no tratamento de mCRPC em pacientes que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel.

5.2.4. Tipo de intervenção e comparador

Terapia com acetato de abiraterona, contra placebo ou tratamento ativo, combinado ou não com corticosteroide.

5.2.5. Critérios de exclusão

- a) Protocolos de terapia em que abiraterona foi utilizada em todos os braços do estudo.
- b) Estudos nos quais não fosse possível isolar o efeito da abiraterona (por exemplo, abiraterona + droga X versus controle ou droga Y).

5.2.6. Estratégias de busca

5.2.7. Base de dados

Foram realizadas buscas nas bases de dados do MEDLINE (PubMed), Cochrane CENTRAL e Embase. Também foram realizadas buscas na lista de referência dos estudos selecionados. Não houve restrição por idioma ou data.

5.2.8. Sintaxe

As sintaxes utilizadas para busca nas bases de dados se encontra na **Tabela 2**:

TABELA 2. ESTRATÉGIA DE BUSCA POR EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS NAS BASES DE DADOS

Base	Estratégia
Medline (PubMed)	("prostate cancer"[All Fields]) AND ((abiraterone[All Fields]) OR (abiraterone[Supplementary Concept]) OR (Abiraterone Acetate[Mesh]) OR "17-(3-pyridyl)-5,16-androstadien-3beta-acetate" OR "Zytiga" OR "CB 7630" OR "CB-7630" OR "CB7630") AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized controlled trials[mh] OR random allocation[mh] OR double-blind method[mh] OR single-blind method[mh] OR clinical trial[pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ("latin square"[tw]) OR placebos[mh] OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR research design[mh:noexp] OR follow-up studies[mh] OR prospective studies[mh] OR cross-over studies[mh] OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (animal[mh] NOT human[mh])))
Embase	'prostate cancer'/exp AND ('17 (3 pyridyl) androsta 5, 16 dien 3beta ol'/exp OR '17 (3 pyridyl) androsta 5, 16 dien 3beta ol' OR 'abiraterone'/exp OR 'abiraterone'

	OR 'cb 7598'/exp OR 'cb 7598' OR 'cb7598'/exp OR 'cb7598') AND ('crossover procedure'/exp AND [embase]/lim OR ('prospective study'/exp AND [embase]/lim) OR ('follow up'/exp AND [embase]/lim) OR ('placebo'/exp AND [embase]/lim) OR ('clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('single blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('double blind procedure'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomization'/exp AND [embase]/lim) OR ('controlled clinical trial'/exp AND [embase]/lim) OR ('randomized controlled trial'/exp AND [embase]/lim)) AND [english]/lim AND [abstracts]/lim
Cochrane CENTRAL	"abiraterone":ti,ab,kw "prostate cancer":ti,ab,kw

5.2.9. Etapas de seleção dos estudos, extração e análise de dados

5.2.10. Seleção dos estudos

A análise de títulos e resumos foi realizada por um revisor, com auxílio de um segundo revisor em caso de dúvidas. O segundo revisor também avaliou a elegibilidade de todas as referências pré-selecionadas pelo primeiro revisor antes da obtenção dos textos completos.

Em seguida, os revisores fizeram a leitura na íntegra dos artigos selecionados na etapa anterior, para verificação definitiva dos critérios de elegibilidade.

5.2.11. Extração dos dados

As variáveis extraídas foram: mediana do escore de dor pelo *Brief Pain Inventory*; escore de Gleason; escore da *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); valor mediano do PSA; terapia prévia; tempo para progressão do PSA; *hazard ratio* do tempo para progressão do PSA; sobrevida global (*overall survival* - OS).

5.2.12. Análise de qualidade metodológica dos estudos

A qualidade metodológica dos artigos foi avaliada pelo primeiro revisor e conferida pelo segundo revisor, de acordo com os critérios de risco de viés da *Cochrane Collaboration* (19).

5.2.13. Metanálise e avaliação da heterogeneidade

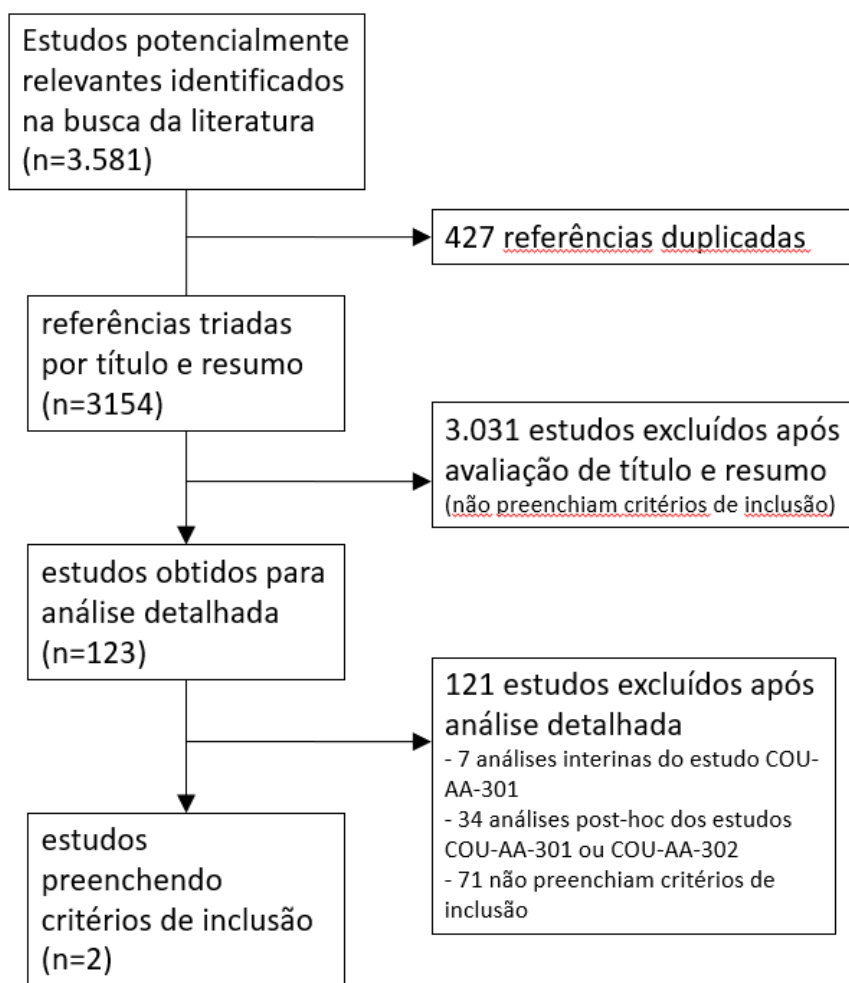
A medida de efeito estimada para os dados agrupados foi o *hazard ratio* (HR), sendo utilizado inverso da variância e modelo de efeitos fixos. A avaliação de heterogeneidade foi realizada através do teste I^2 . Os dados foram analisados utilizando o software RevMan 5.3.

5.3. Resultados

5.3.1. Artigos selecionados

No total foram localizados 3.581 registros, sendo 427 duplicatas excluídas utilizando o software EndNote X7 (Thomson Reuters, EUA, 2016). Na revisão de títulos e resumos, foram excluídos 3.031 por não apresentarem os critérios de inclusão. Do total de registros, 123 apresentaram preencheram os critérios de elegibilidade, passando então para a fase de textos completos, sendo incluídos 2 artigos na síntese final. Os resultados da busca e inclusão de artigos são apresentados na Figura 1.

FIGURA 1. PROCESSO DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS PARA A RS, SEGUINDO AS RECOMENDAÇÕES PRISMA (18)



Dois ECR foram incluídos na revisão sistemática e metanálise, com total de 1409 pacientes (940 no grupo abiraterona e 469 no grupo placebo). As características destes estudos estão descritas a seguir e sumarizadas na Tabela 3 **Erro! Fonte de referência não encontrada.**

TABELA 3. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Características	de Bono <i>et al.</i> 2011 (20)	Sun <i>et al.</i> 2016 (21)
País do estudo	Multinacional (13 países)	China
Intervenção	Acetato de abiraterona - 1000mg uma vez ao dia + prednisona - 5mg duas vezes ao dia - Via oral	Acetato de abiraterona - 1000mg uma vez ao dia + prednisona - 5mg duas vezes ao dia - Via oral
Tempo de seguimento do estudo em meses	12,8	12,9
Número de braços	2	2
Comparador	Placebo+prednisona	Placebo+Prednisona
Método de aferição desfecho	Tempo da randomização até a morte por qualquer causa	Critério PSAWG (Prostate Specific Antigen Working Group)
Desfecho primário	Tempo de sobrevida total	TTPP - intervalo de tempo entre a randomização até a data de progressão do PSA
Desfechos secundários	Taxa de resposta do PSA; Tempo para progressão do PSA; Tempo de sobrevida livre de progressão	Tempo de sobrevida total; Taxa de resposta do PSA; ORR (proporção de pacientes com a doença mensurável que alcançam resposta parcial ou completa de acordo com o critério de tumores sólidos); Medidas de dor de acordo com o BFI-SF (<i>Brief Pain Inventory - short form</i>); Escore de qualidade de vida de acordo com FACT-P (<i>The Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate</i>)
Número de participantes no grupo intervenção	797	143

Número de participantes no grupo controle	398	71
Mediana de idade, em anos, total - baseline	69,0	68,0
Nº de pacientes com metástases ósseas total	331	136
Mediana do escore de dor pelo BPI-SF*	3	2,89
Pacientes com Escore de Gleason <=7, n(%)	502 (47,9)	56 (33,1)
Pacientes com Escore de Gleason >=8, n(%)	545 (52,0)	113 (66,9)
Pacientes com status ECOG 0 ou 1 no total, n(%)	1068 (89,4)	197 (92,1)
Pacientes com status ECOG 2 no total, n(%)	127 (10,6)	17 (7,9)
Valor mediano do PSA em ng/ml total intervenção	128,8	800,0
Valor mediano do PSA em ng/ml total controle	137,7	527,8
Pacientes que realizaram	622 (52,0)	58 (27,1)

**cirurgia prévia ao
estudo, n(%)**

Pacientes	que	855 (71,5)	92 (43,0)
------------------	------------	------------	-----------

**realizaram
radioterapia
prévia ao estudo,
n(%)**

Pacientes	que	1195 (100,0)	214 (100,0)
------------------	------------	--------------	-------------

**realizaram
tratamento
hormonal prévia
ao estudo, n(%)**

Pacientes	que	1195 (100,0)	214 (100,0)
------------------	------------	--------------	-------------

**realizaram
outras terapias
incluindo
quimioterapia
prévia ao estudo,
n(%)**

* *Brief Pain Inventory–Short Form*: Intervalo de 0 a 10, onde o limite de 0-3 indica ausência de dor clinicamente significante e de 4-10 indica presença de dor clinicamente significante (pior dor dentro de um período de 24 horas).

5.3.1. Descrição dos artigos incluídos

Dde Bono et al. 2011 (20)

O trabalho descreve os resultados do ensaio clínico COU-AA-301, conduzido em 13 países, e que incluiu 1.195 pacientes com mCRPC após progressão com um ou mais regimes de quimioterapia, incluindo docetaxel. Todos os pacientes tinham escore da *Eastern Cooperation Oncology Group* (ECOG) entre 0 e 2, e foram randomizados para receber prednisona associada a abiraterona ou placebo. O desfecho primário foi a sobrevida global, com análise interina planejada após 534 óbitos, e análise final planejada após 797 óbitos.

As características basais dos pacientes dos grupos intervenção e placebo foram semelhantes com relação a escores de dor, que foi medida pelo *Brief Pain Inventory* (BPI-SF), e a grande maioria (89%) dos pacientes apresentava metástases no momento da inclusão. A população de pacientes incluída foi considerada como portadora de sintomas algícos leves, considerando o escore BPI-SF mediano de 3.

A análise de sobrevida interina foi realizada após 552 óbitos (seguimento mediano 12,8 meses), e a análise final de sobrevida após 775 óbitos (seguimento mediano 20,2 meses). Após a análise de dados interina, o estudo se tornou não-cegado, e os pacientes do grupo placebo passaram a receber abiraterona. Para o grupo placebo, a análise final usou apenas dados do período pré-conversão para abiraterona. A duração mediana do tratamento foi de 7,4 meses no grupo intervenção e 3,6 meses no grupo placebo.

Na análise interina (considerada o resultado principal), a sobrevida mediana foi de 14,8 meses no grupo que usou abiraterona, contra 10,9 meses no grupo placebo (HR 0,66, IC95% 0,55 – 0,78). O tempo mediano de sobrevida livre de progressão pelo PSA foi de 10,2 meses no grupo abiraterona, e 6,6 meses no grupo placebo (HR 0,58, IC95% 0,46 – 0,73), demonstrado na Figura 3. A sobrevida livre de progressão por exames radiológicos foi de 5,6 meses para o grupo abiraterona, contra 3,6 meses no grupo placebo (HR 0,67, IC95% 0,58 – 0,78). Na análise final (após liberação de uso de abiraterona em ambos os grupos), a sobrevida mediana foi de 15,8 meses no grupo que usou abiraterona, contra 11,2 meses no grupo placebo (HR 0,75, IC95% 0,64 – 0,86), como pode ser observado na Figura 2.

FIGURA 2. SOBREVIDA GLOBAL NO ESTUDO DE DEBONO ET AL

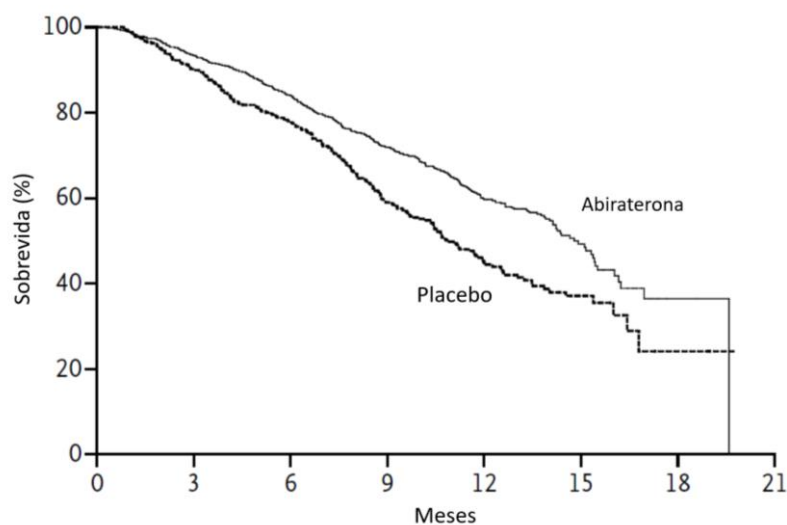
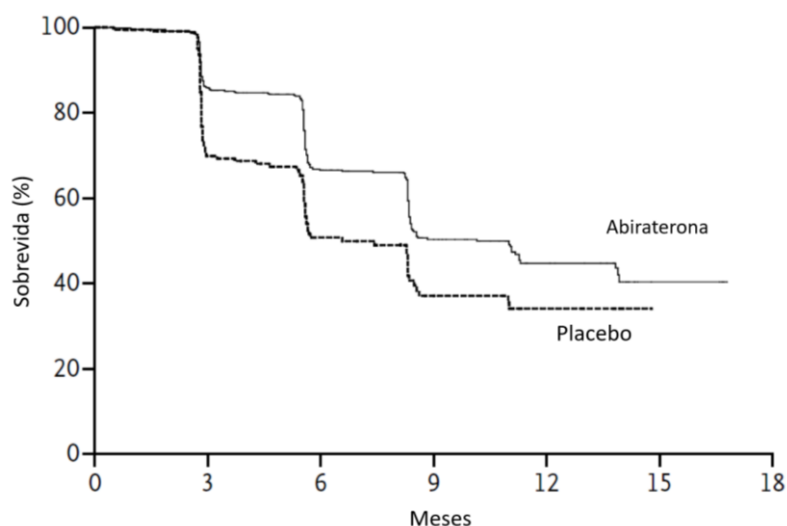


FIGURA 3. SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO NO ESTUDO DE DEBONO ET AL



Em comparação com o placebo, a abiraterona prolongou significativamente a sobrevida mediana nas duas análises, com redução do risco relativo de morte por qualquer causa em 34% na análise interina, e 25% na análise final. Esse efeito se mostrou consistente após ajuste multivariado para fatores de risco, e nos diferentes subgrupos analisados no estudo, incluindo idade, presença de doença visceral, e *timing* ou motivo da descontinuação do docetaxel.

Adicionalmente, conforme relatado em publicações separadas (22, 23), o uso de abiraterona trouxe melhora nos escores de qualidade de vida, e reduziu significativamente os sintomas ósseos, com mais pacientes atingindo palição efetiva da dor pelo escore BPI-SF (44% no grupo abiraterona e 27% no grupo placebo, $p < 0,0005$), e aumento do tempo livre de eventos ósseos (25 meses contra 20,3 meses no grupo placebo, $p = 0,0001$).

Com relação a segurança, o evento adverso mais comum foi fadiga, porém sua ocorrência foi igualmente frequente nos grupos abiraterona e placebo. Da mesma forma, ocorreram com frequência semelhante nos dois grupos os eventos de dor lombar, náusea, constipação, dor óssea, artralgias, alterações da função hepática, e interrupção do tratamento por evento adverso. Infecções urinárias foram mais frequentes no grupo que usou abiraterona (12%, contra 7% no grupo placebo, $p=0,02$).

Eventos relacionados ao efeito mineralocorticoide da abiraterona, como edema, hipocalcemia e hipertensão, foram mais comuns no grupo abiraterona (55% contra 43%, $p<0,001$). Houve também um aumento de taquicardia e fibrilação atrial no grupo que usou abiraterona, sem atingir significância estatística (3% contra 2% no grupo placebo).

Ao discutir os resultados, os autores concluem que a abiraterona é uma estratégia terapêutica útil para aumentar a sobrevida do mCRPC, com baixo risco de efeitos adversos adicionais.

Sun et al. 2016 (21)

Este ensaio clínico fase 3 foi conduzido na China, e incluiu 214 homens com mCRPC, tendo como desfecho primário o tempo mediano até progressão do PSA, pelo critério do PSAWG (Prostate Specific Antigen Working Group). A maioria dos pacientes tinha escore Gleason ≥ 8 no diagnóstico inicial.

Os pacientes foram randomizados para receber abiraterona associada a prednisona, ou placebo associado a prednisona. A duração mediana do tratamento foi de 32,3 semanas (9 ciclos) para o grupo abiraterona, e 16,9 semanas (5 ciclos) para o grupo placebo.

O risco relativo de progressão pelo PSA foi 50% menor no grupo abiraterona (HR 0,506, IC95% 0,356 – 0,719). O tempo mediano até progressão foi de 5,5 meses no grupo abiraterona, contra 2,8 meses no grupo placebo. Esses resultados não variaram de forma significativa na análise de subgrupos, exceto pelo grupo com ECOG = 2, onde o resultado não-significativo fica limitado pelo pequeno número de pacientes.

Na análise de sobrevida global, foi observada tendência a redução do risco de morte, porém sem atingir a significância estatística. Houve 22,4% de mortalidade no grupo abiraterona, e 33,8% no grupo placebo (HR 0,604, IC95% 0,356 – 1,026).

Também foi observada melhora da dor com o uso de abiraterona, com risco 50% menor de progressão da dor (HR 0,5, IC95% 0,320 – 0,769), e taxa de palição da dor 23% melhor (não-significativo).

Com relação a segurança, a taxa global de eventos adversos foi elevada e semelhante nos dois grupos (95% contra 93% com abiraterona e placebo, respectivamente). O evento adverso mais

comum foi anemia, também com taxas semelhantes nos grupos. Os sintomas relacionados a mineralocorticoide foram mais comuns no grupo abiraterona, com 25,9% de hipocalemia, contra 11,3% no grupo placebo, e 18,2% de hipertensão, contra 12,7% no grupo placebo. Ainda assim, a taxa global de eventos cardíacos foi semelhante nos dois grupos (9,8% para abiraterona e 9,9% para placebo).

Ao concluir, os autores consideraram que os resultados positivos, com risco/benefício favorável, fornecem argumentos para a adoção do uso de abiraterona para homens asiáticos com mCRPC pós-docetaxel.

Para ambos estudos incluídos, comparado com placebo, abiraterona prolongou a sobrevida global. Para o estudo de Sun *et al.*, no entanto, não foi evidenciado aumento significativo da sobrevida global (HR: 0,60; IC95% 0,36-1,03), sendo justificado pelos autores como possível limitação do estudo o tempo de seguimento limitado. Para o tempo de progressão do PSA ambos estudos apresentaram aumento significativo em favor do tratamento com abiraterona.

A qualidade metodológica dos estudos é apresentada na Tabela 4, tendo o estudo de Sun *et al.* demonstrado falta de clareza na apresentação dos resultados, quando comparado ao estudo realizado por de Bono *et al.*

TABELA 4. QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS.

Crítérios	de Bono <i>et al.</i> 2011 (20)	Sun <i>et al.</i> 2016 (21)
Geração de sequência adequada?	Sim	Não claro
Alocação sigilosa?	Sim	Sim
Cegamento de participantes, ou aferidor?	Sim	Sim
Dados incompletos foram adequadamente identificados?	Sim	Sim
Registros do estudo livres de seleção de desfechos?	Sim	Não claro
Grupos balanceados?	Sim	Sim
Análise por intenção de tratar?	Sim	Não claro

5.3.2. Metanálise dos dados

A metanálise foi conduzida para os resultados dos desfechos de sobrevida global, e sobrevida livre de progressão pelo PSA (Tabela 5), relatados pelos estudos supramencionados.

TABELA 5. ESTIMATIVAS DOS DESFECHOS INCLUÍDOS NAS ANÁLISES, APRESENTADO COMO HR (IC 95%).

Descrição	Sun <i>et al.</i> 2016 (21)	de Bono <i>et al.</i> 2011 (20)
Sobrevida global	HR 0,60 (0,36-1,03)	HR 0,66 (0,55-0,78)
Sobrevida livre de progressão do PSA	HR 0,51 (0,36-0,72)	HR 0,58 (0,46-0,73)

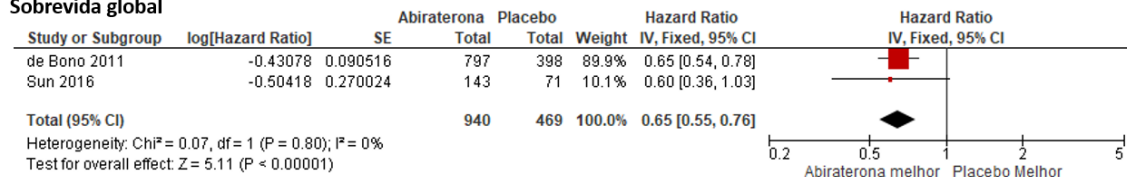
HR = hazard ratio, PSA = antígeno prostático específico, IC = intervalo de confiança.

Na metanálise, o resultado combinado da mortalidade resultou em um Hazard Ratio de 0,65 favorecendo abiraterona (IC95% 0, 0,55 – 0,76). Para sobrevida livre de progressão pelo PSA, obteve-se Hazard Ratio de 0,56 (IC95% 0, 46 – 0,68). Para fins de comparação, a análise foi repetida usando o modelo de efeitos aleatórios (*random effects*), obtendo-se resultados idênticos.

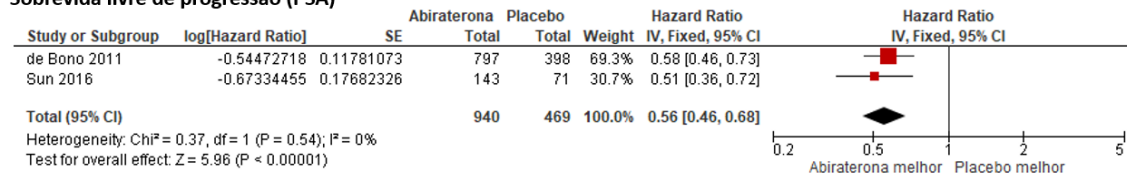
Os resultados foram estatisticamente significativos, com baixa probabilidade de heterogeneidade (estatística I² calculada em 0% em ambos os desfechos). A Figura 4 apresenta os *forest plots* para a metanálise.

FIGURA 4. FOREST PLOT DOS ESTUDOS SELECIONADOS PARA O DESFECHO DE SOBREVIDA GLOBAL (PAINEL SUPERIOR) E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO DO PSA (PAINEL INFERIOR).

Sobrevida global



Sobrevida livre de progressão (PSA)



SE = erro padrão, PSA = antígeno prostático específico, CI = intervalo de confiança, IV = inverso da variância.

5.4. Discussão

A presente revisão sistemática confirma os resultados de desfechos favoráveis para pacientes com mCRPC pós-quimioterapia com docetaxel que recebem tratamento com abiraterona associado à prednisona, em relação àqueles que recebem apenas prednisona e placebo.

Dos dois artigos incluídos na revisão, o estudo de Sun *et al* (21), além de ter sido realizado com um número pequeno de pacientes (total 214 pacientes), apresenta como população pacientes de origem asiática, o que dificulta a generalização dos seus resultados para pacientes no Brasil. O estudo de de Bono *et al* (20), por sua vez, pode apresentar maior aplicabilidade para a população brasileira, tendo em vista o contexto multicêntrico e perfil de pacientes de origem essencialmente ocidental apresentado.

Para ambos estudos incluídos, comparado com placebo, abiraterona prolongou a sobrevida global. Para o estudo de Sun *et al*, no entanto, não foi evidenciado aumento significativo da sobrevida global, sendo justificado pelos autores como possível limitação do estudo o tempo de seguimento limitado. Para o tempo de progressão do PSA ambos estudos apresentaram aumento significativo em favor do tratamento com abiraterona.

A metanálise dos dados dos dois ensaios clínicos, realizada no presente documento, confirma o efeito benéfico da abiraterona na sobrevida global e na sobrevida livre de progressão, com baixa heterogeneidade.

Ainda assim, é importante ressaltar que a baixa expectativa de vida basal dessa população faz com que, apesar da demonstração robusta de ganho relativo de sobrevida, não se observa, necessariamente, benefícios de grande magnitude em termos absolutos. Isto foi

justamente o observado no estudo de de Bono, onde, ainda que o benefício relativo tenha sido bastante significativo, o benefício absoluto não foi tão expressivo – ganho de 4,6 meses em sobrevida (8).

6. ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE

6.1. Objetivo

O objetivo do presente estudo de custo-utilidade foi desenvolver um modelo econômico do tratamento do câncer de próstata avançado, metastático, resistente à castração, comparando abiraterona com melhor cuidado de suporte/tratamento padrão.

6.2. Metodologia

6.2.1. População alvo

A população alvo do modelo é de homens com câncer de próstata metastático, resistentes à castração, que fizeram uso prévio de quimioterapia com docetaxel e, a despeito disto, tiveram progressão da doença ou toxicidade limitante.

6.2.2. Horizonte da análise

O modelo foi desenvolvido com horizonte de tempo de cinco anos, tempo no qual a quase totalidade dos pacientes (99%) foi a óbito na projeção modelada.

6.2.3. Perspectiva

A perspectiva considerada foi aquela do Sistema Único de Saúde, como fonte pagadora dos insumos e serviços em saúde.

6.2.4. Comparadores

Conforme descrito na revisão sistemática e em outras seções do documento, não existe um tratamento disponível atualmente no SUS além do cuidado usual/melhor cuidado de suporte, onde o único fármaco utilizado é o corticoide. Este foi então o grupo controle do modelo, com o qual foi comparada a abiraterona, em uma dose de 4x250mg diariamente, em uso contínuo até progressão da doença. Estes padrões de tratamento mimetizaram o que foi comparado no principal estudo de efetividade nesta população, conduzido por de Bono e col (20).

6.2.5. Desfechos

Os desfechos considerados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (QALYs – *quality adjusted life years*).

6.2.6. Pressupostos do modelo econômico

A perspectiva do estudo foi a do SUS, e a taxa de desconto, de 5% ao ano para custos e efetividade (equivalente a 0,41% ao mês). O horizonte temporal foi de 5 anos, compatível com a curta sobrevida desta doença.

6.2.7. Racional do modelo econômico

De acordo com as evidências de efetividade disponíveis da literatura, foi construído um modelo de Markov em Excel, baseado nas curvas de sobrevida global e sobrevida livre de progressão. Ao contrário dos modelos tradicionais, não foram empregadas probabilidades de transição pela ausência de dados pormenorizados na literatura. Tendo em vista que o modelo foi baseado diretamente em curvas de sobrevida, não foram usados os dados de metanálise, sendo necessário escolher um dos dois ensaios clínicos para parametrizar o modelo. Considerando que o ensaio clínico de De Bono tinha número amostral maior, melhor qualidade metodológica e incluiu população ocidental, esse foi o estudo escolhido.

A Figura 5 é uma composição gráfica de ambas as figuras (sobrevida global [*overall survival* – OS] e livre de progressão [*progression free survival* – PFS]) da publicação original, onde as duas curvas de cima mostram a sobrevida global, e as duas de baixo, a sobrevida livre de progressão. Em ambas as situações, a abiraterona é a curva superior, e o placebo, a inferior. Ainda que seja mais provável que um paciente que evolua para óbito o faça após ter progressão em sua doença, isso nem sempre será verdade: estes pacientes também irão a óbito por outras doenças e causas externas. Desse modo, a utilização de ambas as curvas permite identificarmos, a cada momento do tempo, quantos pacientes já foram a óbito (que é a distância entre o topo do gráfico, 100%, e a curva de sobrevida global), quantos pacientes ainda não progrediram (que é a distância da curva de sobrevida livre de progressão e a base do gráfico, 0%), e quantos pacientes já progrediram (que é calculada pela distância entre as duas curvas). O modelo construído a partir destas curvas teve, portanto, os estados de saúde *livre de progressão*, *doença pós-progressão* e *óbito*, com ciclos mensais.

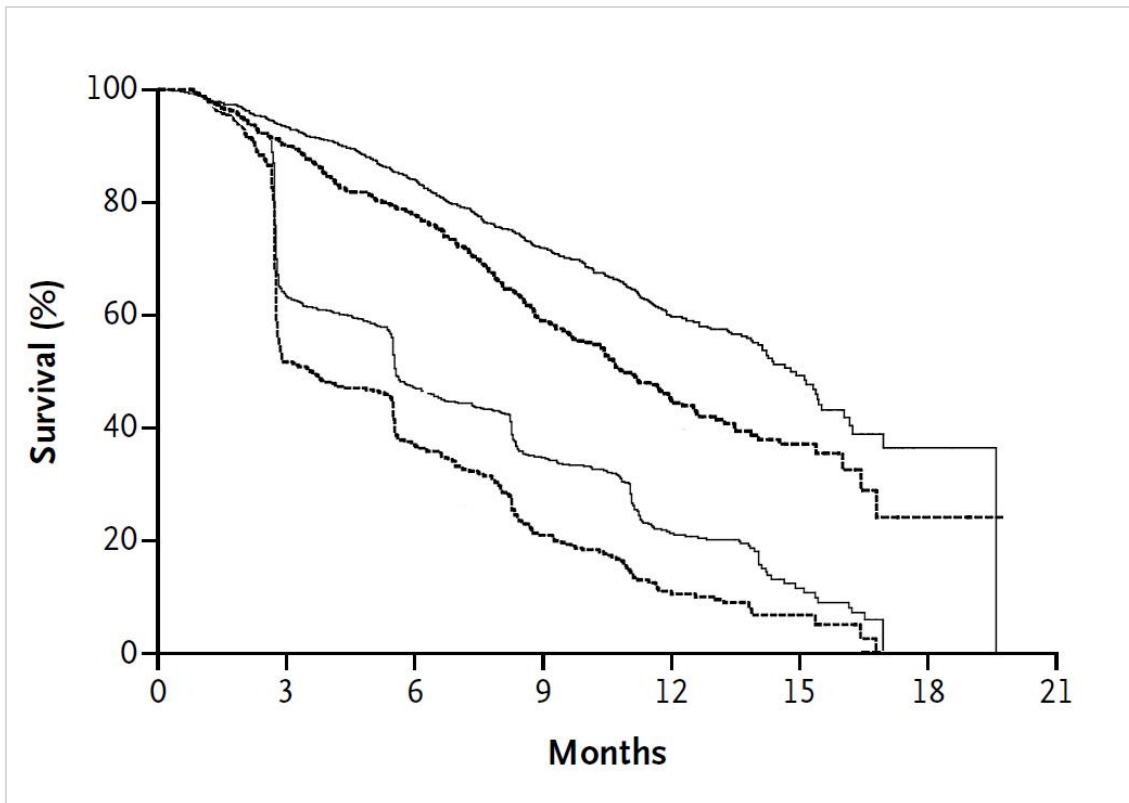


FIGURA 5. CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL (AS DUAS CURVAS SUPERIORES) E SOBREVIDA LIVRE DE PROGRESSÃO (AS DUAS INFERIORES), ADAPTADAS DO ESTUDO DE BONO(20). Em ambas, a curva Superior é a da abiraterona e a Inferior, a do placebo.

Conforme pode ser visto na Figura 5, as curvas de sobrevida global não mostram o desfecho de todos os pacientes (pois o seguimento máximo foi de 21 meses, quando ainda havia uma fração não desprezível de pacientes vivos), sendo necessário realizar extrapolação dos dados para período mais prolongado.

6.2.8. Método de estimação das curvas de sobrevida

A extração dos dados das curvas de OS e PFS de placebo foi realizada através do *software Engauge Digitizer 9.8*, e os dados exportados para tabela Excel. A duração do ciclo escolhido foi de um mês, o qual é o mais frequentemente utilizado para doenças com rápida evolução. Na Figura 6 apresentamos um exemplo de extração dos pontos referente as curvas de PFS do estudo de De Bono (20).

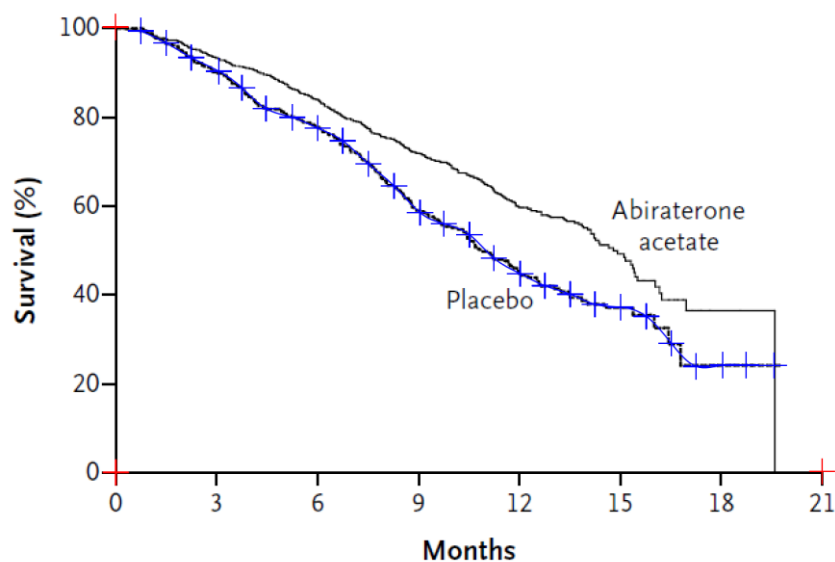
Após a extração das curvas OS e PFS de placebo, realizou-se uma estimação paramétrica das mesmas, a partir do método de Hoyle e Henley, descrito a seguir. Para as curvas de sobrevida de abiraterona, por sua vez, utilizou-se outro método de estimação, a partir da aplicação do HR

de comparação sobre os parâmetros da curva de base (placebo), explicada na seção 6.2.10. Escolheu-se por utilizar esta técnica por permitir a realização de análises de sensibilidade, através da variação do parâmetro de efetividade, oscilando-se o HR dentro do IC 95%, produzindo curvas alternativas para a abiraterona.

6.2.9. Método de Hoyle e Henley

Existem diferentes métodos estatísticos para estimação de curvas de sobrevivência. Aqui utilizamos, para a curva PFS e OS de placebo, o método de Hoyle e Henley (24), por ser considerado um dos mais acurados (25).

A Overall Survival



No. at Risk

Abiraterone acetate	797	736	657	520	282	68	2	0
Placebo	398	355	306	210	105	30	3	0

FIGURA 6. EXEMPLO DE EXTRAÇÃO DOS PONTOS DE PFS DO ESTUDO DE DE BONO

O método consiste em duas etapas. Primeiramente, estima-se os dados dos pacientes (isto é, tenta-se recriar o banco de dados que gerou as curvas) a partir das informações do número de pacientes em risco e da curva Kaplan-Meier. Com base nos dados, inicia-se o método proposto por Hoyle e Henley (24). Denota-se as probabilidades de sobrevivência em cada ponto t da curva Kaplan-Meier como $S(t)$, e o número de pacientes em risco como $R(t)$. Assim, $R(0)$ é o número de pacientes iniciais em um único braço de tratamento no experimento. Define-se o número de eventos estimados (mortes para OS e progressões para PFS) em cada intervalo de tempo como

$D(t, t+1)$ e o número estimado de censuras como $C(t, t+1)$. Assumindo constante as censuras em cada intervalo de tempo, então:

EQUAÇÃO 1

$$S(t+1) = S(t) \left(\frac{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{2 - D(t, t+1)}}{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{2}} \right)$$

EQUAÇÃO 2

$$R(t+1) = R(t) - C(t, t+1) - D(t, t+1)$$

Resolvendo as Equação 1 Equação 2:

EQUAÇÃO 3

$$D(t, t+1) = \frac{(R(t) + R(t+1))(S(t) - S(t+1))}{S(t) + S(t+1)}$$

EQUAÇÃO 4

$$C(t, t+1) = \frac{2(S(t+1)R(t) - S(t)R(t+1))}{S(t) + S(t+1)}$$

Dado que, normalmente, o número de pacientes em risco é reportado em apenas alguns pontos da curva, utiliza-se o método proposto por Williamson e col. (26) para estender esses valores e poder estimar o número de eventos e de censuras em uma maior quantidade de pontos dentro do intervalo. Assim, o próximo passo é utilizar as probabilidades de sobrevida dos períodos intermediários de tempo $S(t+1/2)$. Uma diferença entre o método de Williamson e col. (26) e o método utilizado aqui é que esse último utiliza probabilidades adicionais para melhorar as estimativas do número de eventos em cada intervalo de tempo. Utilizando as probabilidades de sobrevida em períodos intermediários, o ajustamento da curva melhora substancialmente. As Equação 5, Equação 6 e 7 descrevem os cálculos para a sobrevida no período intermediário:

EQUAÇÃO 5

$$S\left(t + \frac{1}{2}\right) = S(t) \left(\frac{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{4 - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right)}}{R(t) - \frac{C(t, t+1)}{4}} \right)$$

EQUAÇÃO 6

$$S(t+1) = S\left(t + \frac{1}{2}\right) \left(\frac{R(t) - \frac{3}{4}C(t, t+1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right)}{R(t) - \frac{3}{4}C(t, t+1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right)} \right)$$

EQUAÇÃO 7

$$R(t+1) = R(t) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right) - C(t, t+1)$$

Onde $D(t, t+1/2)$ e $D(t+1/2, t)$ são o número de eventos ocorridos no intervalo de tempo $[t, t+1/2)$ e $[t+1/2, t+1)$. Para continuar com o cálculo é preciso estimar o número de censuras em cada intervalo $[t, t+1/2)$ e $[t+1/2, t+1)$, porque existem 3 equações acima, mas quatro variáveis desconhecidas. Por simplicidade, portanto, o método assume que a taxa de censuras é constante ao longo do intervalo $(t, t+1)$. Assim, a solução para as três equações acima é dada por:

EQUAÇÃO 8

$$D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right) = \left[S\left(t + \frac{1}{2}\right) - S(t+1) \right] \left(\frac{S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t+1) + 2S(t)R(t+1)}{S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t+1) + 2S(t)S(t+1)} \right)$$

EQUAÇÃO 9

$$D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) = R(t) + 3R(t+1) - \left[3S(t+1) + S\left(t + \frac{1}{2}\right) \right] \left(\frac{S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t+1) + 2S(t)R(t+1)}{S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t+1) + 2S(t)S(t+1)} \right)$$

EQUAÇÃO 10

$$C(t, t+1) = \left[R(t) - R(t+1) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{2}, t+1\right) \right]$$

O número de pacientes em risco é estimado por:

EQUAÇÃO 11

$$R\left(t + \frac{1}{2}\right) = R(t) - D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - \frac{C(t+1)}{2}$$

O método ainda calcula o número de eventos e censuras para as probabilidades intermediárias para cada quarto de tempo, $S(t+1/4)$ e $S(t+3/4)$. Dado pelas equações abaixo (analogamente às equações descritas para as probabilidades em $S(t+1/2)$):

EQUAÇÃO 12

$$D\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right) = \left[S\left(t + \frac{1}{4}\right) - S\left(t + \frac{1}{2}\right) \right] \left(\frac{S\left(t + \frac{1}{4}\right)R(t) + S\left(t + \frac{1}{4}\right)R\left(t + \frac{1}{2}\right) + 2S(t)R\left(t + \frac{1}{2}\right)}{S\left(t + \frac{1}{4}\right)S(t) + S\left(t + \frac{1}{4}\right)S\left(t + \frac{1}{2}\right) + 2S(t)S\left(t + \frac{1}{2}\right)} \right)$$

EQUAÇÃO 13

$$D\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right) = \left[S\left(t + \frac{3}{4}\right) - S(t + 1) \right] \left(\frac{S\left(t + \frac{3}{4}\right)R\left(t + \frac{1}{2}\right) + S\left(t + \frac{3}{4}\right)R(t + 1) + 2S\left(t + \frac{1}{2}\right)R(t + 1)}{S\left(t + \frac{3}{4}\right)S\left(t + \frac{1}{2}\right) + S\left(t + \frac{3}{4}\right)S(t + 1) + 2S\left(t + \frac{1}{2}\right)S(t + 1)} \right)$$

Para simplificar, também é especificado:

EQUAÇÃO 14

$$D\left(t, t + \frac{1}{4}\right) = D\left(t, t + \frac{1}{2}\right) - D\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right)$$

EQUAÇÃO 15

$$D\left(t + \frac{1}{2}, t + \frac{3}{4}\right) = D\left(t + \frac{1}{2}, t + 1\right) - D\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right)$$

EQUAÇÃO 16

$$C\left(t, t + \frac{1}{4}\right) = C\left(t + \frac{1}{4}, t + \frac{1}{2}\right) = C\left(t + \frac{1}{2}, t + \frac{3}{4}\right) = C\left(t + \frac{3}{4}, t + 1\right) = \frac{C(t, t + 1)}{4}$$

Em que C(t, t+1) refere-se às estimações da Equação 10.

Como esse método exige conhecimento das probabilidades de eventos em determinados momentos do tempo, utilizou-se o método de interpolação linear para calcular as probabilidades no momento t do *template* de Excel. Esse método é utilizado por Bounthavong (27) e consiste em extrapolar para o tempo t desejado a partir dos tempos disponíveis da curva Kaplan Meier, pela equação abaixo:

EQUAÇÃO 17

$$y = y_1 + (x - x_1) \left(\frac{y_2 - y_1}{x_2 - x_1} \right)$$

Onde y₁ é a probabilidade associada ao tempo x₁, y₂ é a probabilidade associada ao tempo x₂, e y é a probabilidade desejada, associada ao tempo x. Nota-se que o tempo x deve estar entre o tempo x₁ e x₂. Como mostra o exemplo abaixo:

x	y	x
1.176	0.99732	0
2.5129	0.99715	2.5
3.8498	0.99698	5
5.1867	0.99681	7.5
6.0382	0.97139	10
6.4583	0.92323	12.5
7.2016	0.89023	15
8.4308	0.88501	17.5
9.7676	0.88484	20
10.2959	0.84427	22.5
11.6327	0.8441	25
12.9696	0.84393	27.5
13.4975	0.80082	30
14.8343	0.80065	32.5
15.9557	0.79039	35
16.6986	0.75485	37.5
		40

FIGURA 7. MÉTODO DE INTERPOLAÇÃO LINEAR

Na Figura 7 possuímos, na primeira coluna “x”, os valores extraídos da curva Kaplan-Meier. Porém, para adaptar-se a planilha proposta por Hoyle e Henley(24) é preciso encontrar as probabilidades associadas à segunda coluna “x”. Para encontrar a probabilidade associada ao tempo 10, por exemplo, aplica-se a Equação 17:

$$y = 0,88484 + (10 - 9,7676) + \left(\frac{0,84427 - 0,88484}{10,2959 - 9,7676} \right)$$

$$y = 0,866993$$

O próximo passo da estimação consiste em ajustar uma curva aos dados individuais estimados do paciente (número de eventos e censurados em cada intervalo de tempo do passo anterior), pelo método de máxima verossimilhança. As curvas são parametrizadas usando um modelo de probabilidade apropriado para curvas de sobrevida. Todos os cálculos deste segundo passo podem ser feitos pelo código em R provido pelos autores. Ele consiste em estimar diferentes ajustamentos para as curvas de sobrevida (Weibull, exponencial, logística, log-normal e log-logística) e escolher qual melhor se ajusta ao modelo de acordo com o Critério de Informação de Akaike (AIC).

Em todas as curvas aqui estimadas, o melhor AIC foi gerado pela distribuição Weibull. Na planilha disponibilizada pelos autores, é possível preencher com os valores de γ e λ para gerar a curva com distribuição Weibull.

6.2.10. Estimação a partir do HR

Para a curva de PFS e OS de abiraterona, foi utilizada a derivação a partir do HR de comparação com a curva de placebo do estudo. Para tal, inicialmente estimou-se uma distribuição paramétrica para a curva de PFS e OS da curva de base, placebo. Para estimar a distribuição paramétrica da curva utilizou-se o método de Hoyle e Henley (24), explicado na seção anterior. A distribuição escolhida foi a distribuição de Weibull, em função do seu critério de Akaike (AIC).

A partir disto, aplicou-se o HR entre placebo e o tratamento, sobre a curva de base (placebo), para gerar a correspondente curva de abiraterona. O HR aqui utilizado foi de 0,65 (IC 95%: 0,54 - 0,77) para a curva de OS e 0,67 (IC 95%: 0,59 - 0,78) para a curva de PFS na comparação de abiraterona *versus* placebo. O processo consiste em aplicar, sobre o parâmetro λ da distribuição Weibull, uma multiplicação pelo HR de comparação (neste caso de 0,65 e 0,67). O parâmetro λ da distribuição Weibull é o parâmetro de escala, de forma que a equação se dá por:

EQUAÇÃO 18

$$S(t) = e^{-(\lambda x HR) x (t x \gamma)}$$

Sendo $S(t)$ a função de sobrevivência, λ o parâmetro de escala, HR o valor do HR da comparação desejada, t o parâmetro de tempo da função e γ o parâmetro de forma da função, que será mantido constante. Para análises de sensibilidade, basta alterar o valor do HR, dentro do IC 95%, para utilização de novas curvas produzidas com a função acima.

Na Figura 8, podemos ver as curvas extraídas dos gráficos do estudo de De Bono, assim como as projeções das curvas do placebo em um horizonte de 60 meses, com a parametrização por Weibull, e a projeção das curvas de abiraterona, empregando-se o HR. Na Figura 9, podemos ver a aplicação do espectro mais favorável à abiraterona, e na Figura 10, o menos favorável, ambos estimados a partir do IC 95% do HR de OS e PFS.

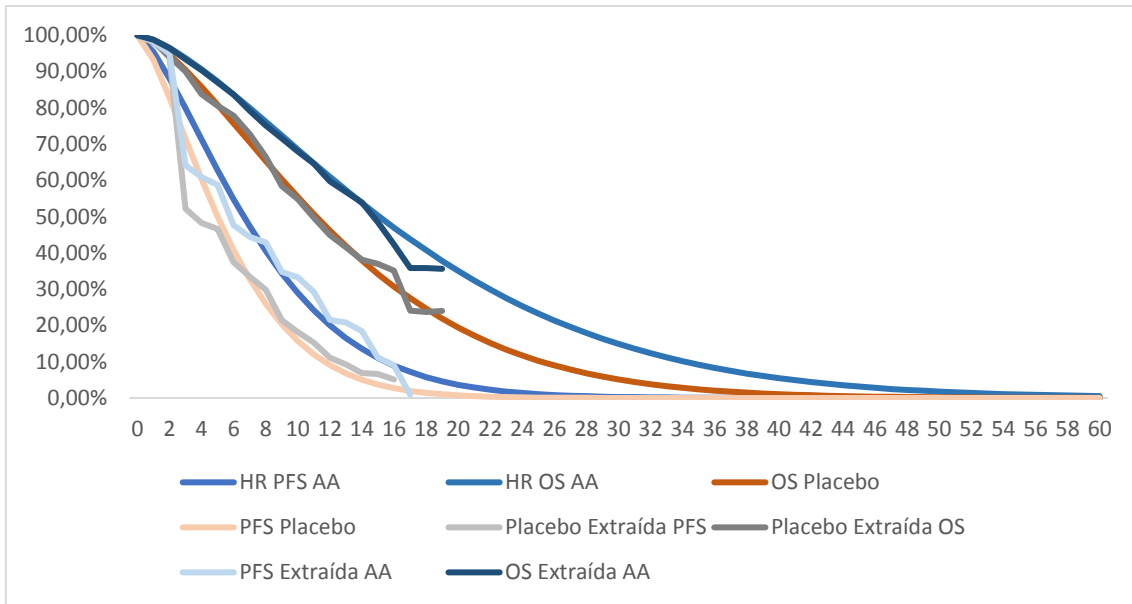


FIGURA 8. CURVAS DE SOBREVIDA GLOBAL (OS) E LIVRE DE PROGRESSÃO (PFS) DA ABIRATERONA (AA) E PLACEBO. As curvas extraídas são as digitalizadas do estudo de de Bono; as do placebo no horizonte de 60 meses, derivadas por parametrização por Weibull; e as de abiraterona em 60 meses, derivadas por HR na comparação com as curvas do placebo.

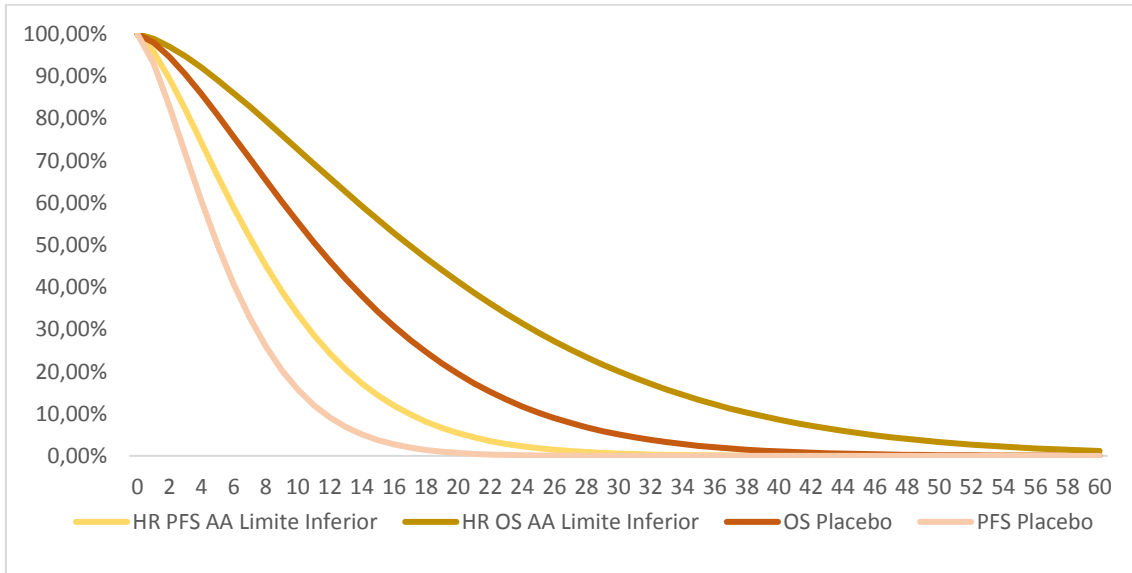


FIGURA 9. PROJEÇÃO DAS CURVAS DE ABIRATERONA, CONSIDERANDO O LIMITE INFERIOR (PORTANTO MAIS FAVORÁVEL) DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%. As curvas de placebo são as mesmas da Figura 8, e foram mantidas a título comparativo.

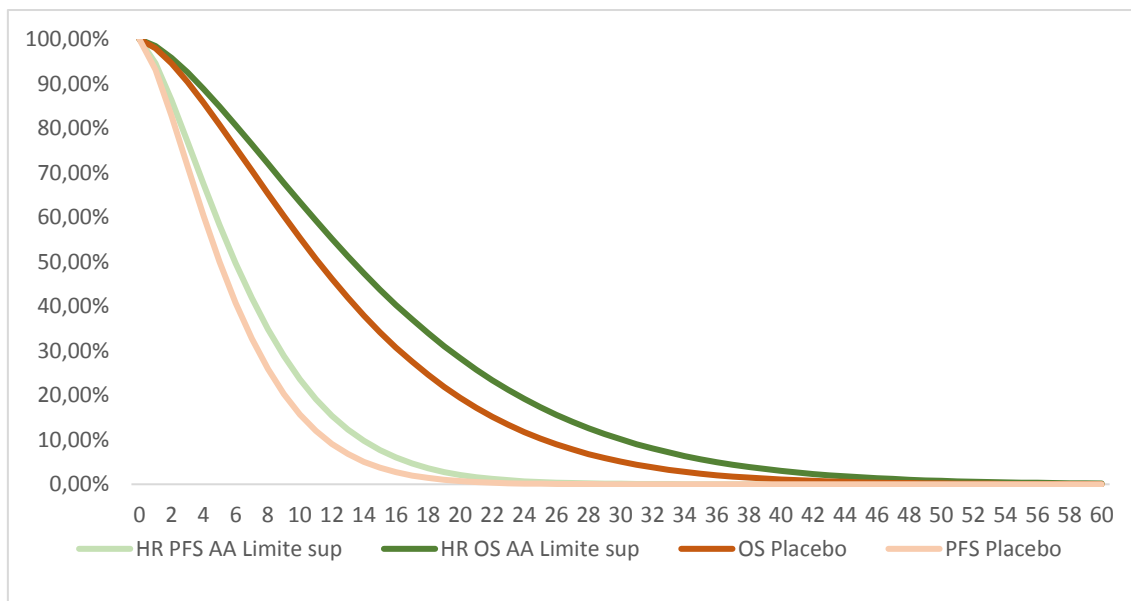


FIGURA 10. PROJEÇÃO DAS CURVAS DE ABIRATERONA, CONSIDERANDO O LIMITE SUPERIOR (PORTANTO MENOS FAVORÁVEL) DO INTERVALO DE CONFIANÇA DE 95%. As curvas de placebo são as mesmas da Figura 8, e foram mantidas a título comparativo.

6.2.11. Valores de utilidade

Foi realizada busca na literatura, nos portais MEDLINE, Scielo e LILACS, por estudos que tivessem estimado diretamente valores de utilidade em pacientes com câncer de próstata avançado no Brasil. Também foram buscados estudos que tivessem reportado uso de SF-36 ou EQ-5D, para posterior transformação em escores de utilidade. Não foram localizados estudos, de forma que se optou pela de busca em estudos internacionais.

Nas avaliações econômicas de Zhong (28) e Wilson (29), o valor de utilidade basal recuperado da literatura foi de 0,69 em pacientes sem dor, o que seria esperado em grande parte dos pacientes livres de progressão. Esses valores são semelhantes ao valor de 0,70 usado tanto por Snedecor (30) como Lloyd (31), esse último baseado na aplicação de EQ-5D em população britânica. Na submissão da fabricante (Janssen) da abiraterona ao NICE, vários valores utilizados foram confidenciais e não estão disponíveis (9). O valor disponível desse estudo é o de utilidade após progressão da doença, de 0,5, que foi baseado em trabalho de Sandblom (32), o qual avaliou pacientes suecos com o EuroQOL e Brief Pain Inventory Form. Há também, no documento da Janssen, uma revisão bibliográfica de outros valores de utilidade, com valores de doença pré-progressão oscilando ao redor de 0,70. Foi usado também um ganho de utilidade associado à abiraterona, que denotaria melhora de sintomas nos pacientes pré-progressão; o *expert review group* do NICE, que avaliou a submissão da Janssen, concordou com tal

abordagem. Neste documento, o valor também não está explícito (33), mas é possível inferir pelos resultados a estimativa de 0,046.

Após a leitura crítica dos estudos supracitados, foram empregados os seguintes valores de utilidade:

- 0,70 para doença pré-progressão;
- 0,50 para doença pós-progressão;
- 0,046 como ganho de utilidade com o uso da abiraterona, a ser aplicado em pacientes pré-progressão.

Em termos de eventos adversos, conforme visto na sessão da revisão sistemática, os mesmos eram pouco frequentes. Deste modo, nas avaliações econômicas internacionais, não foi utilizado nenhuma perda de utilidade por eventos adversos, o que foi seguido na presente avaliação econômica.

6.2.12. Custos

O valor da abiraterona foi selecionado da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no valor de preço máximo de venda ao governo (PMVG) 0%, na formulação de genérica, havendo dois fabricantes distintos (Sun e Dr Reddys) com o mesmo preço: R\$ 5.023 por mês (consultado em fevereiro de 2019). Em análise de sensibilidade, foi considerado o preço do medicamento referência (Zytiga, fabricado pela Janssen), de R\$ 7.728. Considerando que este valor já resultava em uma relação de custo-efetividade bastante desfavorável, não se testou um valor ainda mais extremo, que seria PMVG 18% do medicamento referência. Para a prednisona, foi considerada dose de 5mg duas vezes ao dia em ambos os grupos, com custo mensal estimado em R\$ 4,50 (R\$ 0,075 centavos o comprimido, de acordo com o Banco de Preços em Saúde, fevereiro de 2019, totalizando 60 comprimidos ao mês).

No modelo submetido ao NICE, foram considerados os seguintes custos nos pacientes pré-progressão (valor unitário em R\$ de acordo com o SIGTAP, em fevereiro de 2019):

- Tomografia computadorizada (não especificada qual região anatômica), a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 138,67 (referência a tomografia de abdômen para determinação de custo);
- Ressonância magnética (não especificada qual região anatômica), a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 268,75 (referência a ressonância de abdômen para determinação de custo);

- Eletrocardiograma, a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 5,15
- Ecografia (não especificada qual região anatômica), a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 37,95 (usada a tomografia de abdômen para determinação de custo);
- Cintilografia óssea, a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 190,99;
- Hemograma e PSA, a cada 6 semanas (portanto 0,67 ao mês), R\$ 20,53;
- Função renal, a cada 4 semanas, R\$ 3,70;
- Função hepática, a cada 2 semanas, R\$ 4,02.

Somando-se os custos acima e ponderando pela periodicidade, o custo mensal médio com os exames seria de R\$ 455,30. Considerando que somente 5% dos pacientes fariam os exames (estimativa proposta no modelo submetido ao NICE), o custo diluído no modelo para cada mês durante o tratamento com abiraterona foi de R\$ 22,76.

No modelo submetido ao NICE, estes custos foram considerados em ambos os grupos, isto é, abiraterona e controle. Em consulta com alguns oncologistas que atuam no SUS, foi comentado que estes exames não são pedidos com uma periodicidade para os pacientes (que representariam o grupo controle), uma vez que, no cenário atual do SUS, não há nenhuma terapia de segunda linha disponível com aumento de sobrevida global, após a progressão de doença após uso de docetaxel. Portanto, os pacientes que apresentaram progressão de doença na primeira linha de tratamento (docetaxel) são encaminhados para receber os melhores cuidados de suporte (*best supportive care*). Sendo assim, não há uma indicação de documentação da progressão de doença, pois tal fato não resultará em mudança de conduta, ou seja, o paciente seguirá recebendo os melhores cuidados de suporte. Deste modo, no caso base, estes custos foram utilizados apenas em pacientes no grupo abiraterona pré-progressão.

Outro custo importante para ser considerado no modelo era o custo com cuidados destinados aos pacientes pós-progressão. Foi assumido que os pacientes em doença sem progressão não sofreriam internações hospitalares, e que nos pacientes pós-progressão os custos seriam justamente oriundos das mesmas.

O dado ideal para estimar o custo pós-progressão seria a existência de uma coorte de pacientes no cenário nacional, com câncer de próstata metastático, resistente à castração, pós-quimioterapia com docetaxel, e que tivessem sinais de progressão, para então possibilitar o registro dos custos deste momento até a sua morte. Tais dados não foram localizados na literatura. Em contato pessoal com o Serviço de Oncologia Clínica do Hospital Santa Rita (Porto Alegre, RS), foram levantados dados de 40 pacientes que foram a óbito por câncer de próstata metastático. Foi verificado o número de internações e o tempo médio das mesmas, no período

de 8 meses antes do óbito, uma vez que estudos internacionais apontam que grande parte dos custos com pacientes pós-progressão ocorrem no período de 6-8 meses antes de sua morte. O levantamento mostrou uma média de internações de $1,64 \pm 0,84$; e um tempo médio de cada internação de $15,96 \pm 13,36$ dias. Ou seja, em um período de 8 meses, este grupo de pacientes permaneceu internado cerca de 26 dias.

Para atribuir custos a estas internações, foi feita pesquisa no DATASUS por valores de AIH para internações de cuidados a pacientes oncológicos (base de dados de janeiro a dezembro de 2018). Os valores de AIH localizados estão descritos na Tabela 6, com respectiva frequência (em período de 12 meses), valor médio e tempo médio.

TABELA 6. AIHS RELATIVAS AO ACOMPANHAMENTO DE PACIENTES ONCOLÓGICOS.

Procedimento	Número de AIH aprovadas	Valor médio (R\$)	Tempo médio de permanência
0303130067 Tratamento de paciente sob cuidados prolongados por enfermidades oncológicas	9.721	1.049,07	11,8
0304100013 Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico	94.533	394,59	3,9
0304100021 Tratamento clínico de paciente oncológico	155.461	962,66	9,2

Conforme pode ser visto, os valores variam conforme a permanência média, sendo razoavelmente próximos a R\$ 100 por dia. Ainda que esta não seja exatamente a lógica de uma AIH (isto é, um valor incremental para cada dia a mais internado), esta tabela sugere haver esta associação. Deste modo, optamos por utilizar um valor diário de R\$ 100, e, ao multiplicar este valor pelo tempo internado em 8 meses (26 dias, vide acima), chegamos a um valor de R\$ 2.600 como custo de internação nesse período, portanto média de R\$ 325 mensais. Foi este o valor utilizado como custo de cuidados paliativos em pacientes após progressão da doença.

6.2.13. Eventos adversos

Conforme o estudo de de Bono, não houve diferenças estatisticamente significativas em eventos adversos graus 3 e 4. O trabalho da Janssen submetido ao NICE também considerou esta equivalência, o que não foi criticado pelo *expert review group* do NICE. De acordo com tal abordagem, deste modo, não foram inseridos impactos de eventos adversos em custos e utilidade com a medicação.

6.2.14. Análise de sensibilidade

Tendo em vista que a razão incremental de custo-efetividade foi muito elevada com a abiraterona, a variação dos parâmetros foi feita apenas na direção do limite que poderia favorecer a medicação, uma vez que a variação para o outro limite traria resultados mais extremos (isto é, que a abiraterona ficaria ainda menos custo-efetiva). Os parâmetros variados, assim como seus limites, foram os seguintes:

- Taxa de desconto, 0% (valor extremo proposto na Diretriz de Avaliação Econômicas, do MS);
- Valor de utilidade pré-progressão, 0,86, que foi o limite superior usado por Zhong, sendo o valor mais alto que localizamos na literatura;
- Efetividade da abiraterona: alteração do HR em direção ao limite do IC 95% mais favorável à abiraterona para a geração das curvas de Weibull, de 0,65 para 0,54 na curva de OS e de 0,67 para 0,59) na curva de PFS;
- Ganho de utilidade com abiraterona, aumento de 25% em relação ao caso base (valor empírico);
- Custo mensal da abiraterona, redução de 25% em relação ao caso base (valor empírico);
- Custo mensal da abiraterona reduzido para R\$ 3.174, valor histórico mais baixo de qualquer compra governamental, de acordo com o Banco de Preços em Saúde;
- Custo mensal do acompanhamento pós-progressão, aumento de 200% (valor empírico);

CONSIDERANDO O MÍNIMO IMPACTO DOS PARÂMETROS DE CUSTO DO CORTICOIDE E CUSTO MENSAL DOS EXAMES PRÉ-PROGRESSÃO, NÃO REALIZAMOS ANÁLISE DE SENSIBILIDADE DESTES PARÂMETROS. FINALMENTE, TAMBÉM REALIZAMOS ANÁLISE DE LIMIAR, VERIFICANDO QUAL O CUSTO MENSAL A ABIRATERONA PRECISARIA TER PARA SE TORNAR CUSTO-EFETIVA, CONSIDERANDO TAMBÉM O LIMIAR DE 3 VEZES O PIB PER CAPITA. OS PRINCIPAIS PARÂMETROS DO MODELO E VALORES EXTREMOS USADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE SÃO MOSTRADOS NA

Tabela 7.

TABELA 7. PRINCIPAIS PARÂMETROS DO MODELO E VALORES EXTREMOS USADOS NA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.

Parâmetro	Valor caso base	Valor extremo análise de sensibilidade
-----------	-----------------	--

Custo mensal abiraterona	R\$ 5.023,00	R\$ 3.174
Custo mensal prednisona	R\$ 4,500	-
Custo mensal pós progressão	R\$ 325	R\$ 650
Custo mensal exames pré-progressão	R\$ 455,30	-
Hazard ratio - sobrevida livre de progressão	0,67	0,59
Hazard ratio - sobrevida global	0,65	0,54
Proporção de pacientes que fazem exames mensalmente	5%	-
Utility sem progressão	0,7	0,86
Utility pós progressão	0,5	-
Ganho de utility com abiraterona	0,046	0,0575
Taxa de desconto anual	5%	0%

6.3. Resultados

Os resultados do caso base são apresentados na Tabela 8. O uso de abiraterona levou a um ganho de 0,347 anos de vida e 0,211 QALY, ajustada para taxa de desconto, com um custo adicional de R\$ 41.793, também com a aplicação da taxa de desconto. A razão de custo-efetividade incremental do uso de abiraterona em relação ao tratamento usual foi de R\$ 197.956 por QALY e de R\$ 120.540 por ano de vida ganho.

TABELA 8. RESULTADOS DO CASO BASE.

Parâmetro	Abiraterona	Tratamento padrão	Incremental
QALY total (sem desconto)	0,920	0,691	0,229
QALY total (com desconto)	0,880	0,669	0,211
Anos de vida ganhos (sem desconto)	1,499	1,120	0,379
Anos de vida ganhos (com desconto)	1,426	1,079	0,347
Custo total (sem desconto)	R\$ 45.137,36	R\$ 2.317,47	R\$ 42.819,89
Custo total (com desconto)	R\$ 43.986,96	R\$ 2.193,11	R\$ 41.793,86
RCEI: R\$ / QALY (com desconto)	-	-	R\$ 197.956,754
RCEI: R\$ / AVG (com desconto)	-	-	R\$ 120.540,191

As análises de sensibilidade são apresentadas na

Tabela 9. Para um melhor julgamento do impacto nas análises de sensibilidade, algum valor limiar de referência é importante, ainda que não haja tal valor explicitamente definido para o Brasil. Um valor citado com frequência na literatura nacional é o de 3 vezes o PIB per capita, conforme sugestão da OMS no início da década passada. Em nenhuma das variações dos parâmetros para o espectro mais favorável à abiraterona foi atingida uma RCEI abaixo de 3 vezes o PIB per capita, considerando o desfecho de R\$ por QALY. Avaliando-se a substituição do custo do medicamento genérico pelo medicamento de referência, o impacto na RCEI é expressivo: R\$ 302.146 por QALY e R\$ 183.983 por AVG.

TABELA 9. ANÁLISES DE SENSIBILIDADE

Parâmetro	Valor do parâmetro	Valor da RCEI (QALY)	Valor da RCEI (AVG)
Taxa de desconto	0%	R\$ 187.082	R\$ 112.979
Valor de utilidade pré-progressão	0,86	R\$ 177.326	-
Ganho de utilidade com abiraterona	0,058	R\$ 165.054	-
Custo mensal da abiraterona (redução de 25%)	R\$ 3.767	R\$ 149.579	R\$ 91.088
Custo mensal da abiraterona (valor mais baixo da série histórica)	R\$ 3.174	R\$ 126.739	R\$ 77.174
Custo mensal do acompanhamento pós-progressão	R\$ 975	R\$ 172.326	R\$ 124.887
Limite inferior do IC 95% dos HR de OS e PFS	-	R\$ 150.538	R\$ 90.847

HR = hazard ratio, OS = overall survival, PFS = progression free survival

Nas análises de limiar, para que a disposição à pagar de 3 vezes o PIB per capita por QALY fosse atingida, o custo mensal da abiraterona teria que ser reduzido para R\$ 2.300.

6.4. Discussão

Ainda que a medida relativa de benefício para a abiraterona no desfecho de sobrevida global seja de uma magnitude interessante (HR = 0,65, IC 95%: 0,54 – 0,77), o benefício absoluto é relativamente pequeno, uma vez que a sobrevida global dos pacientes é limitada, mesmo com a abiraterona.

Outros autores avaliaram a custo-efetividade da abiraterona em relação ao tratamento padrão em 5 trabalhos internacionais. Os resultados desses estudos em termos de QALY e anos de vida ganhos (abiraterona versus tratamento padrão) são apresentados na

Tabela 10. Vários estudos encontraram resultados mais favoráveis que o presente trabalho, e um estudo encontrou resultados marcadamente piores. Porém, considerando o custo da medicação no Brasil, apenas se tivéssemos encontrado os valores mais favoráveis da literatura (0,47 QALYs incrementais) os resultados se tornariam custo-efetivos, considerando um limiar de 3 vezes o PIB per capita.

TABELA 10. RESULTADOS DE GANHO DE QALY E ANOS DE VIDA EM OUTROS MODELOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DA ABIRATERONA NA LITERATURA.

Estudo	Δ QALY	Δ AVG	Referência
Zhong, 2013	0,27	-	(28)
Pereira, 2012	0,06	0,07	(34)
Chopra, 2012	0,30	0,38	(35)
Piva, 2016	0,47	0,81	(11)
Persson, 2012	0,47	-	(10)

É importante reconhecer algumas limitações do presente estudo:

- O seguimento do estudo clínico da abiraterona é de cerca de 20 meses, e utilizamos horizonte temporal de 60 meses. Para tal, foi necessário extrapolar as curvas de sobrevida, o que pode criar distorções.
- Foi necessário utilizar dados de utilidade internacionais, uma vez que dados nacionais não estavam disponíveis;
- Os dados de custo de seguimento pós-progressão são oriundos de uma pequena amostra, da cidade de Porto Alegre, sendo feita uma suposição sobre o momento de progressão (foram considerados os custos nos 8 meses anteriores ao óbito).

7. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

7.1. Métodos

A presente análise de impacto orçamentário (AIO) busca estimar as consequências financeiras da incorporação do tratamento com abiraterona para mCRPC no sistema público brasileiro. A perspectiva adotada foi a do SUS em abrangência nacional, para tratamento dos pacientes elegíveis, nos 5 anos seguintes à disponibilização da droga. Os principais parâmetros utilizados para a análise de impacto orçamentário foram o custo da medicação, tempo médio de tratamento e o tamanho da população alvo.

O custo da medicação utilizado foi o mesmo do caso base da análise de custo-efetividade (item 6 deste relatório), de R\$ 5050,26 por mês. Na análise de sensibilidade, novamente utilizamos o valor mais alto já utilizado na análise de custo-efetividade (R\$ 7.755,26), e, como limite inferior, simulando eventual redução do custo pelo fabricante, um valor hipotético de R\$ 4.000,00.

Para o tempo de tratamento, encontramos dois valores diferentes. O primeiro valor é oriundo do estudo COU-AA-301, mais especificamente a publicação com tempo de seguimento mais longo, realizada por Fizazi (8). Em um tempo mediano de seguimento de 20,2 meses, o tempo mediano de tratamento foi de 7,4 meses. Esse valor é subestimado, pois neste momento ainda havia cerca de 25% pacientes vivos, dentre os quais alguns ainda seguiriam usando medicação após a coleta dos dados. A outra estimativa é do modelo de Markov desenvolvido no item 6 deste relatório, onde o tempo médio dos pacientes no estado livre de progressão (em uso da abiraterona) foi de 12 meses. Como caso-base, foi utilizado a média das duas estimativas, de 9,7 meses, utilizando os valores de 7,4 meses e 12 meses em análises de cenários alternativos.

A população alvo foi estimada a partir de aquisição dos bancos de APAC do DATASUS, com obtenção de todos os bancos de dados do ano de 2018, de todos os estados da federação (324 arquivos, descrevendo cerca de 3,4 milhões de procedimentos). Após combinação e limpeza dos bancos de dados, e agrupamento por paciente, obtivemos um total de 471.000 pacientes com APACs de quimioterapia no país em 2018. Foi então realizada busca semi-automatizada, com posterior revisão manual dos casos, buscando restringir aos pacientes submetidos ao procedimento 0304020087 (quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente a hormonioterapia), com uso de docetaxel como quimioterápico.

O número de pacientes únicos com essas características localizados no banco foi de 5.574, correspondentes à população potencialmente elegível (com uso de docetaxel para mCRPC). Com relação ao percentual de pacientes com mCRPC cuja doença progride durante ou após a quimioterapia com docetaxel, usamos a mesma estimativa escolhida pelo NICE em análise

prévia, de 70% (9), com valores alternativos de 55% (36) e 85% (*assumption*) explorados na análise de sensibilidade. Com isso, a estimativa de pacientes elegíveis ao tratamento com abiraterona é de 3.901 pacientes no caso base, com valores alternativos de 3.066 e 4.738 pacientes na análise de sensibilidade.

Tendo em vista que [1] a condição clínica é extremamente grave, [2] a abiraterona tem poucos efeitos adversos, e, [3] se fosse incorporada, seria, ao menos em um primeiro momento, a única opção terapêutica nestes pacientes, adotou-se uma taxa de incorporação de 100% já no tempo zero.

Com relação a inclusão de casos novos, foi repetida a extração de dados do DATASUS descrita acima, desta vez para o ano de 2017, sendo encontrados 5.003 pacientes submetidos a tratamento de mCRPC com docetaxel. Em 2018, dos 5.574 pacientes submetidos a tratamento com docetaxel, cerca de 12% já vinham fazendo o mesmo tratamento em 2017, demonstrando que a população de pacientes com mCRPC em tratamento em cada ano é composta majoritariamente de casos incidentes. Sendo assim, a comparação entre 2017 e 2018 demonstra que, embora haja crescimento de 13% no número absoluto de pacientes, ao descontarmos aqueles que já vinham em tratamento, o número de novos pacientes potencialmente elegíveis para uso de abiraterona se mantém bastante semelhante.

Com base nesses resultados, e considerando que no primeiro ano pode haver demanda mais alta por conta de casos prevalentes de mais tempo de evolução, foi construída curva de população, pressupondo queda de 5% na demanda do primeiro para o segundo ano, e aumento de 2% na demanda nos anos subsequentes (Figura 11). Cenários alternativos foram também considerados (Tabela 11).

As variáveis utilizadas na análise de impacto orçamentário se encontram resumidas na Tabela 11.

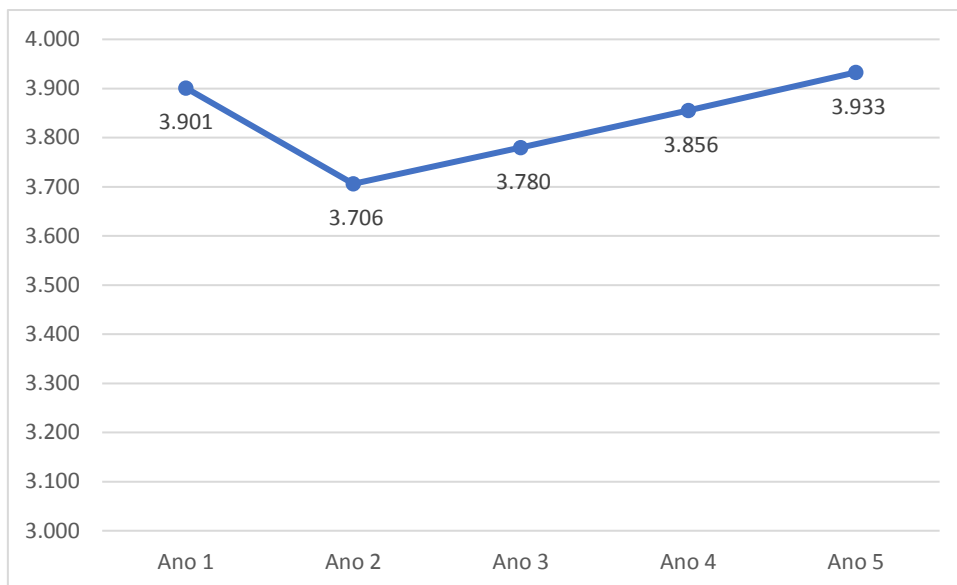


FIGURA 11 – POPULAÇÃO ESTIMADA PARA USO DE ABIRATERONA PARA MCRPC

TABELA 11 – VARIÁVEIS DA ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Variável	Caso base	Cenário conservador	Cenário arrojado
Custo do tratamento	R\$ 5.050,26	R\$ 4.000,00	R\$ 7.755,26
Tempo de tratamento	9,7 meses	7,4 meses	12 meses
População inicial para tratamento	3.901 pacientes	3.066 pacientes	4.738 pacientes
Redução da população após 1º ano	5%	10%	2%
Crescimento anual da população a partir do 2º ano	2%	1%	3%
Market share	100%	100%	100%

7.2. Resultados

O resultado principal da análise de impacto orçamentário pode ser visto na Tabela 12 e na Figura 12. No caso base, observa-se custo anual próximo a 190 milhões de reais, com custo cumulativo em 5 anos acima de 900 milhões de reais. Nos cenários alternativos, observa-se significativa variação, com custo cumulativo próximo a 450 milhões no cenário conservador, e de mais de 2 bilhões de reais no cenário mais pessimista.

As tabelas seguintes relatam o resultado da análise de sensibilidade pormenorizada, variando apenas um elemento da análise, e mantendo os outros parâmetros com os valores do caso base. Esses resultados são representados sumariamente na Tabela 17. Análise de sensibilidade – CENÁRIO ALTERNATIVO COM CUSTO MÍNIMO

	Caso base	Conservador	Arrojado
Ano 1	R\$ 75.723.294	R\$ 45.403.119	R\$ 113.777.953
Ano 2	R\$ 71.937.129	R\$ 43.132.963	R\$ 108.089.055
Ano 3	R\$ 73.375.872	R\$ 43.995.622	R\$ 110.250.836
Ano 4	R\$ 74.843.389	R\$ 44.875.534	R\$ 112.455.853
Ano 5	R\$ 76.340.257	R\$ 45.773.045	R\$ 114.704.970
Total	R\$ 372.219.942	R\$ 223.180.282	R\$ 559.278.668

Figura 13, onde podemos observar que o parâmetro com maior impacto nos resultados é o custo do tratamento.

Após a condução das análises principais, foi observada a entrada no Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais – SIASG de um valor de compra da abiraterona no mês de fevereiro/2019 de R\$ 16,14 por comprimido, valor muito mais baixo em comparação com a média dos meses anteriores (R\$ 70,03), o valor adotado na análise (R\$ 41,86), ou mesmo os valores das compras mais recentes (R\$ 71,95). Apesar do padrão atípico de comportamento do preço, sugerindo que esse valor mais baixo possa não ser reproduzível no longo prazo, optamos por realizar, como análise adicional, uma reanálise dos três cenários, inserindo esse valor

extremamente baixo de compra da abiraterona, que deixaria o custo mensal do tratamento em R\$ 2001,16. Essa análise alternativa é apresentada na Tabela 17.

TABELA 12. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO - PRINCIPAL

	Análise de sensibilidade - Cenários		
	Caso base	Conservador	Arrojado
Ano 1	R\$ 191.100.323	R\$ 90.753.600	R\$ 440.933.063
Ano 2	R\$ 181.545.307	R\$ 86.215.920	R\$ 418.886.409
Ano 3	R\$ 185.176.213	R\$ 87.940.238	R\$ 427.264.138
Ano 4	R\$ 188.879.738	R\$ 89.699.043	R\$ 435.809.420
Ano 5	R\$ 192.657.332	R\$ 91.493.024	R\$ 444.525.609
Total	R\$ 939.358.914	R\$ 446.101.826	R\$ 2.167.418.639

FIGURA 12 – IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – PREVISÃO POR ANO

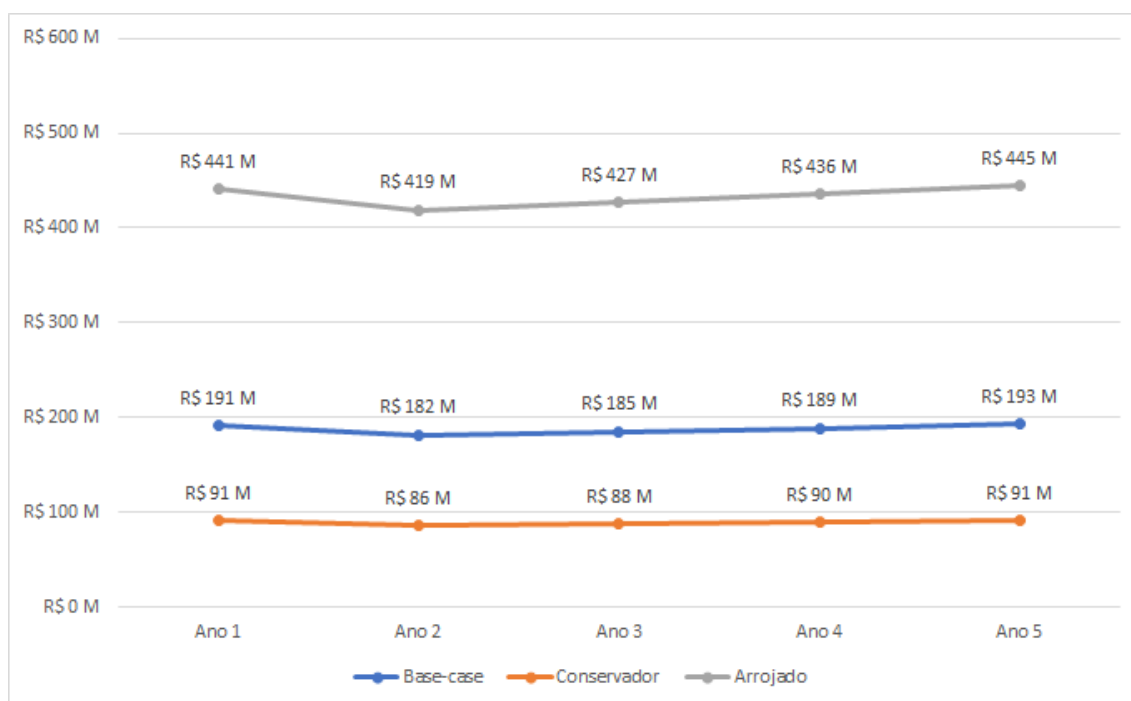


TABELA 13. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – TEMPO DE TRATAMENTO

	Caso base	Conservador	Arrojado
Ano 1	R\$ 191.100.323	R\$ 145.787.876	R\$ 236.412.771
Ano 2	R\$ 181.545.307	R\$ 138.498.482	R\$ 224.592.133
Ano 3	R\$ 185.176.213	R\$ 141.268.451	R\$ 229.083.975
Ano 4	R\$ 188.879.738	R\$ 144.093.820	R\$ 233.665.655
Ano 5	R\$ 192.657.332	R\$ 146.975.697	R\$ 238.338.968
Total	R\$ 939.358.914	R\$ 716.624.326	R\$ 1.162.093.501

TABELA 14. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – POPULAÇÃO BASAL

	Caso base	Conservador	Arrojado
Ano 1	R\$ 191.100.323	R\$ 150.195.742	R\$ 232.102.879
Ano 2	R\$ 181.545.307	R\$ 142.685.955	R\$ 220.497.735
Ano 3	R\$ 185.176.213	R\$ 145.539.674	R\$ 224.907.690
Ano 4	R\$ 188.879.738	R\$ 148.450.468	R\$ 229.405.844
Ano 5	R\$ 192.657.332	R\$ 151.419.477	R\$ 233.993.961
Total	R\$ 939.358.914	R\$ 738.291.317	R\$ 1.140.908.109

TABELA 15. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – CRESCIMENTO DA POPULAÇÃO

	Caso base	Conservador	Arrojado
Ano 1	R\$ 191.100.323	R\$ 191.100.323	R\$ 191.100.323
Ano 2	R\$ 181.545.307	R\$ 171.990.291	R\$ 187.278.317
Ano 3	R\$ 185.176.213	R\$ 173.710.194	R\$ 192.896.666
Ano 4	R\$ 188.879.738	R\$ 175.447.296	R\$ 198.683.566
Ano 5	R\$ 192.657.332	R\$ 177.201.769	R\$ 204.644.073
Total	R\$ 939.358.914	R\$ 889.449.873	R\$ 974.602.946

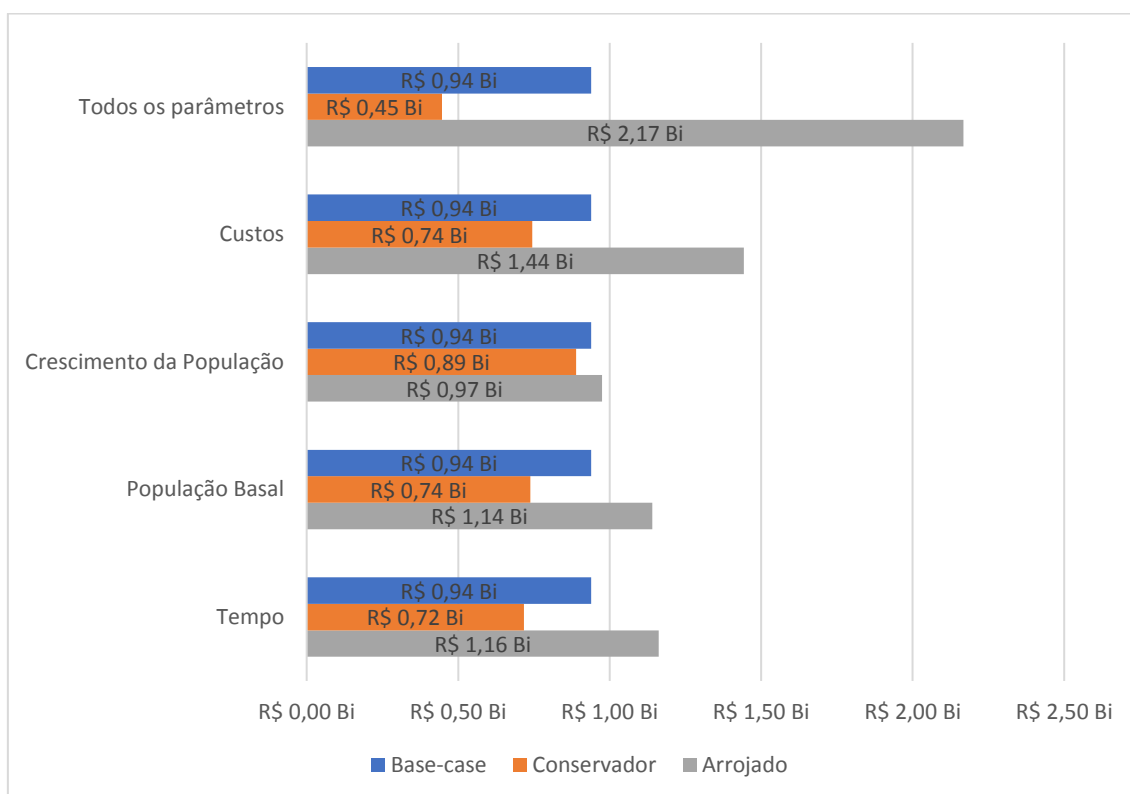
TABELA 16. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – CUSTO DO TRATAMENTO

	Caso base	Conservador	Arrojado
Ano 1	R\$ 191.100.323	R\$ 151.358.800	R\$ 293.456.712
Ano 2	R\$ 181.545.307	R\$ 143.790.860	R\$ 278.783.876
Ano 3	R\$ 185.176.213	R\$ 146.666.677	R\$ 284.359.554
Ano 4	R\$ 188.879.738	R\$ 149.600.011	R\$ 290.046.745
Ano 5	R\$ 192.657.332	R\$ 152.592.011	R\$ 295.847.680
Total	R\$ 939.358.914	R\$ 744.008.359	R\$ 1.442.494.566

TABELA 17. ANÁLISE DE SENSIBILIDADE – CENÁRIO ALTERNATIVO COM CUSTO MÍNIMO

	Caso base	Conservador	Arrojado
Ano 1	R\$ 75.723.294	R\$ 45.403.119	R\$ 113.777.953
Ano 2	R\$ 71.937.129	R\$ 43.132.963	R\$ 108.089.055
Ano 3	R\$ 73.375.872	R\$ 43.995.622	R\$ 110.250.836
Ano 4	R\$ 74.843.389	R\$ 44.875.534	R\$ 112.455.853
Ano 5	R\$ 76.340.257	R\$ 45.773.045	R\$ 114.704.970
Total	R\$ 372.219.942	R\$ 223.180.282	R\$ 559.278.668

FIGURA 13 – ANÁLISES DE SENSIBILIDADE



8. INCORPORAÇÃO EM OUTROS PAÍSES

Na Inglaterra, o NICE avaliou a utilização da abiraterona para pacientes com câncer de próstata metastático, resistentes à castração e com uso prévio de quimioterapia, no *Technology appraisal guidance* número 259 (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta259>). A tecnologia foi recomendada como uma opção terapêutica a ser disponibilizada no sistema de saúde inglês (NHS), desde que as seguintes condições ocorressem:

- O paciente tivesse feito uso prévio de docetaxel;
- O fabricante aceitasse o acordo comercial relativo a preço proposto pelo NHS.

No Canadá, em uma busca no sítio eletrônico do CADTH, não foi localizada nenhuma avaliação para a indicação proposta no presente relatório, e sim apenas para a indicação de pacientes com câncer de próstata resistentes à castração antes de serem submetidos a quimioterapia baseada em taxanos.

Na Austrália, a abiraterona foi submetida para apreciação em quatro oportunidades, entre novembro de 2011 e novembro de 2012. Nas três primeiras tentativas de submissão do fabricante, a razão principal para negativa foi a relação de custo-efetividade, considerada inaceitavelmente elevada. Também foi dito que havia incerteza da importância do seu papel na terapêutica destes pacientes.

Na quarta submissão <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/abiraterone>), o fabricante apresentou evidências adicionais para o convencimento de considerar o cabazitaxel como o comparador principal ao qual a abiraterona deveria ser analisada. O comitê de avaliação aceitou essa ideia, e, considerando menor custo da abiraterona, e ausência de diferença significativa de efetividade entre esses tratamentos, a abiraterona foi incorporada através de análise de custo-minimização. Na comparação com apenas tratamento de suporte, a nova análise apresentada nessa submissão também mostrou resultados mais favoráveis. Neste documento de incorporação, não foram feitos comentários relativos às dúvidas anteriores sobre a efetividade da abiraterona.

9. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração.

Utilizaram-se os termos “*castration-resistant prostate cancer*”, “*hormone-refractory prostate cancer*”, “*castrate-resistant prostate cancer*”, “*castration-resistant prostate carcinoma*”, “*prostate adenocarcinoma*”, e “*carcinoma prostate*”.

Foram considerados estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no ClinicalTrials, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos realizados com abiraterona, tecnologia analisada neste relatório, e acetato de ciproterona, pois este foi avaliado recentemente pela CONITEC.

Quanto aos dados da situação regulatória das tecnologias, foram consultados os sítios eletrônicos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) e *U.S. Food and Drug Administration* (FDA).

Diante ao exposto, no horizonte foi detectada **uma tecnologia** para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração (Quadro 01).

Quadro 01 - Medicamento potencial para o tratamento de pacientes com adenocarcinoma de próstata resistente à castração				
Nome do princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos clínicos	Aprovação para tratamento de adenocarcinoma de próstata resistente à castração
Rucaparibe	Inibidor de PARP ^a	Oral	• Fase 3 ^b	<u>ANVISA, EMA e FDA</u> Sem registro

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.anvisa.gov.br; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; www.fda.gov.

Atualizado em: 22/3/2019.

Legenda:

^a PARP= inibidor de poli (ADP-ribose) polimerase.

^b Estudo recrutando.

10. COMENTÁRIOS FINAIS

Neste relatório, apresentamos os resultados de revisão sistemática e metanálise do acetato de abiraterona para mCRPC após docetaxel, observando-se resultados consistentes de aumento da sobrevida e do tempo livre de progressão, redução de sintomas, e melhora da qualidade de vida com o uso da abiraterona. Cabe ressaltar que os resultados são advindos de apenas 2 estudos de intervenção, e que, mesmo com os benefícios obtidos com o tratamento, a sobrevida global da população com mCRPC continua relativamente curta.

Na análise de custo-efetividade foi utilizado modelo de estados transicionais, que demonstrou ganho de sobrevida ajustada para qualidade ao adicionar abiraterona ao esquema atualmente disponível no SUS, associado a aumento dos custos, e com razão de custo-efetividade incremental próxima a duzentos mil reais por QALY ganho, acima do limiar atualmente proposto pelaOMS.

A análise de impacto orçamentário mostrou custo global anual próximo a 190 milhões de reais, com impacto cumulativo em 5 anos de 939 milhões de reais, tendo o custo da medicação como o item de maior impacto nos resultados.

Em conclusão, os resultados do presente trabalho mostram que a abiraterona tem o potencial de trazer impacto positivo nas opções terapêuticas para pacientes com mCRPC, porém o custo da sua incorporação sistemática ao SUS, com os valores atualmente praticados, seria marcadamente elevado, e a relação de custo-efetividade potencialmente desfavorável.

11. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 76ª reunião ordinária, nos dias 03 e 04 de abril de 2019, recomendou a incorporação da abiraterona em pacientes com adenocarcinoma de próstata metastático resistente a castração (mCRPC), que receberam terapia antineoplásica prévia com docetaxel conforme o modelo da Assistência Oncológica no SUS.

A matéria foi disponibilizada em consulta pública.

12. CONSULTA PÚBLICA

O Relatório de Recomendação da Conitec “Abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração em pacientes com uso prévio de quimioterapia” foi disponibilizado por meio da Consulta Pública nº 26/2019 entre os dias 09/05/2019 a 28/05/2019. Foram recebidas 20 contribuições técnico-científica e 25 contribuições de

experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) classificação dos conteúdos em favoráveis ou não favoráveis à recomendação inicial da CONITEC e d) categorização das unidades de significado.

A seguir, será apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas, sendo que o teor integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (<http://conitec.gov.br>).

Contribuições técnico-científicas

O formulário para contribuições técnico-científicas é composto por duas partes, sendo a primeira sobre as características do participante e a segunda sobre a contribuição propriamente dita acerca do relatório em consulta, estruturada em cinco blocos de perguntas sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) as evidências clínicas, (3) a avaliação econômica, (4) o impacto orçamentário e (5) outros aspectos além dos citados.

Das 20 contribuições recebidas de cunho técnico-científico todos concordaram com a recomendação de incorporação da abiraterona. A região Sudeste apresentou o maior número de contribuições, em torno de 85%. Representantes de sociedades médicas ou profissionais de saúde foram a maioria que participou dessas contribuições. Os comentários enfatizaram a importância de alternativas terapêuticas em pacientes resistentes a castração e após falha ao uso do quimioterápico docetaxel, conforme descrição abaixo:

“Os pacientes de câncer de próstata que atingem a fase de CRPC contam hoje apenas com o Docetaxel como droga eficaz e disponível para a terapia da progressão, com ganho de sobrevida e melhora dos sintomas, mas não existe outro tratamento eficaz após sua falha. Estudos mostram que a Abiraterona pode prolongar a sobrevida global destes pacientes e melhorar sua qualidade de vida, com baixa toxicidade”

“É importante enfatizar que as novas medicações que atuam no eixo hormonal do câncer de próstata refratário a castração, incluindo a abiraterona, permitiram uma melhora significativa na sobrevida dos pacientes com câncer de próstata metastático em diferentes

cenários que inclui o cenário sensível à hormonioterapia e o cenário resistente à castração. Adicionalmente, é muito importante enfatizar que a medicação abiraterona está também aprovada em virtualmente todos os sistemas de saúde públicos/socializados dos diversos países da Europa, América do Norte e Ásia”

Contribuições sobre experiência ou opinião

O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião é composto por duas partes. A primeira se refere às características do participante e a segunda, às contribuições acerca do relatório em consulta, que estão estruturadas em três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

Foram recebidas 25 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação, que foram estratificadas conforme as características a) experiência profissional e b) experiência pessoal. A maioria era do sexo feminino (67%), com idade entre 25 a 39 anos (54%), da região sudeste (60%) e 72% profissionais de saúde. A maioria (88%) concorda totalmente com a recomendação e não houve nenhuma manifestação de não concordância com a recomendação da incorporação da abiraterona. Os comentários enfatizaram a relevância da disponibilidade de novas alternativas para o tratamento do Câncer de próstata metastático conforme citações abaixo:

“O tratamento do câncer de próstata metastático no contexto SUS está muito defasado. Por falta de acesso a abiraterona muitos pacientes ficam sem tratamentos eficazes”

“MEDICAÇÃO COM GANHO DE SOBREVIDA PARA PACIENTE”

“Não temos opções para tratamento do câncer de próstata pelo SUS após Docetaxel”

Avaliação global das contribuições

Após apreciação da Consulta Pública conclui-se que a maioria das contribuições concordou com a incorporação da abiraterona no SUS para o tratamento do câncer de próstata metastático resistente à castração após uso de docetaxel. Entende-se que as argumentações reforçaram a recomendação inicial de incorporação sugerida pela CONITEC.

13. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário do dia 06/06/2019 deliberaram, por unanimidade, por recomendar a abiraterona para câncer de próstata metastático resistente à castração, em pacientes com uso prévio de quimioterapia.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 453/2019.

14. DECISÃO

PORTARIA Nº 38, DE 24 DE JULHO DE 2019

Torna pública a decisão de incorporar a abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia, conforme a Assistência Oncológica no SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE SUBSTITUTA, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Incorporar a abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia, conforme a Assistência Oncológica no SUS, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º Conforme determina o art. 25 do Decreto 7.646/2011, o prazo máximo para efetivar a oferta ao SUS é de cento e oitenta dias.

Art. 3º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS

15. REFERÊNCIAS

1. Ministério da Saúde - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. INCA. 2018.
2. Carroll PH, Mohler JL. NCCN Guidelines Updates: Prostate Cancer and Prostate Cancer Early Detection. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(5S):620-3.
3. Kirby M, Hirst C, Crawford ED. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: A systematic review. *International Journal of Clinical Practice*. 2011;65(11):1180-92.
4. Basch E, Loblaw DA, Oliver TK, Carducci M, Chen RC, Frame JN, et al. Systemic therapy in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: American Society of Clinical Oncology and Cancer Care Ontario clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(30):3436-48.
5. de Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels J-P, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *The Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
6. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(15):1502-12.
7. Ministério da Saúde (Brasil). Departamento de Informática do SUS - DATASUS. Serviços, arquivos de dados: APAC de quimioterapia. [Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=0901&item=1&acao=22&pad=31655>].
8. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, 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. *The Lancet Oncology*. 2012;13(10):983-92.
9. Connock M, Cummins E, Shyangdan D, et al. Abiraterone acetate for the treatment of metastatic, castrate-resistant prostate cancer following previous cytotoxic chemotherapy (TA259): NICE - National Institute for Health and Care Excellence; 2011.
10. Persson U, Nilsson S, Hjortsberg C, Prütz C. PCN66 Economic Evaluation of Abiraterone Acetate as Treatment for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer After Failure of Docetaxel in Sweden. *Value in Health*. 2012;15(4):A219.
11. Marin Piva H, Castro Cordero JA, Sabater Cabrera E. Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone in Patients with Metastatic, Castration-Resistant, Prostate Cancer with Progression after Receiving Chemotherapy with Docetaxel, Compared with Receiving only Palliative Support: The Perspective of the Costa Rican Public Health System (Caja Costarricense De Seguro Social). *Value in Health*. 2016;19(3):A154.
12. Montgomery RB, Mostaghel EA, Vessella R, Hess DL, Kalhorn TF, Higano CS, et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer: A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Research*. 2008;68(11):4447-54.
13. Hoy SM. Abiraterone Acetate: A Review of Its Use in Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Drugs*. 2013;73(18):2077-91.
14. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Parecer Público de Avaliação do Medicamento - Acetato de Abiraterona. 2017.

15. Marbury T, Lawitz E, Stonerock R, Gonzalez M, Jiao J, Breeding J, et al. Single-dose pharmacokinetic studies of abiraterone acetate in men with hepatic or renal impairment: The Journal of Clinical Pharmacology. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2014;54(7):732-41.
16. Van Praet C, Rottey S, Van Hende F, Pelgrims G, Demey W, Van Aelst F, et al. Abiraterone acetate post-docetaxel for metastatic castration-resistant prostate cancer in the Belgian compassionate use program. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. 2016;34(6):254.e7-.e13.
17. Logothetis CJ, Basch E, Molina A, Fizazi K, North SA, Chi KN, et al. Effect of abiraterone acetate and prednisone compared with placebo and prednisone on pain control and skeletal-related events in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analysis of data from the COU-AA-301 randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2012;13(12):1210-7.
18. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group ftP. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339(jul21 1):b2535-b.
19. Higgins J, Green S. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0*. The Cochrane Collaboration. 2011.
20. De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(21):1995-2005.
21. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *International Journal of Urology*. 2016;23(5):404-11.
22. Logothetis C, De Bono JS, Molina A, Basch EM, Fizazi K, North SA, et al. Effect of abiraterone acetate (AA) on pain control and skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) post docetaxel (D): results from the COU-AA-301 phase III study. *Journal of clinical oncology*. 2011;29(15 SUPPL. 1).
23. Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *European journal of cancer (oxford, england : 1990)*. 2013;49(17):3648-57.
24. Hoyle MW, Henley W. Improved curve fits to summary survival data: application to economic evaluation of health technologies. *BMC medical research methodology*. 2011;11(1):139.
25. Wan X, Peng L, Li Y. A review and comparison of methods for recreating individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves for economic evaluations: a simulation study. *PLoS one*. 2015;10(3):e0121353.
26. Williamson PR, Smith CT, Hutton JL, Marson AG. Aggregate data meta-analysis with time-to-event outcomes. *Statistics in medicine*. 2002;21(22):3337-51.
27. Bounthavong M. Generating Survival Curves from Study Data: An Application for Markov Models (Part 1 of 2) — Mark Bounthavong. Disponível em: <https://mbounthavong.com/blog/2018/3/15/generating-survival-curves-from-study-data-an-application-for-markov-models-part-1-of-2> Acesso em: 4 jul. 2018 2018 [[Acessado 4 jul. 2018].
28. Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, et al. Therapeutic options in docetaxel-refractory metastatic castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One*. 2013;8(5):e64275.

29. Wilson L, Tang J, Zhong L, Balani G, Gipson G, Xiang P, et al. New therapeutic options in metastatic castration-resistant prostate cancer: Can cost-effectiveness analysis help in treatment decisions? *J Oncol Pharm Pract.* 2014;20(6):417-25.
30. Snedecor SJ, Carter JA, Kaura S, Botteman MF. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. *J Med Econ.* 2013;16(1):19-29.
31. Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. *Value Health.* 2015;18(8):1152-7.
32. Sandblom G, Carlsson P, Sennfalt K, Varenhorst E. A population-based study of pain and quality of life during the year before death in men with prostate cancer. *Br J Cancer.* 2004;90(6):1163-8.
33. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Technology appraisal guidance. Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated. 2011.
34. Pereira ML, Bahmdouni LSK, Pepe C, Teich V. PCN86 Cost-Effectiveness Analysis of Abiraterone for the Treatment of Advanced Prostate Cancer Under the Brazilian Private Health Care System. *Value in Health.* 2012;15(7):A424-A5.
35. Chopra A, Gluck S, Montero AJ, Avancha KKVR, Lopes G. Cost-effectiveness evaluation of abiraterone in the treatment of patients with castration-resistant prostate cancer who previously received docetaxel. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(15_suppl):e15107-e.
36. Jilani A, George E, Adler AI. NICE guidance on cabazitaxel for hormone-refractory metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):573-4.