UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ENFERMAGEM

JESSICA YUMI MATUOKA

ANÁLISE ECONÔMICA DO DENOSUMABE E DOS BISFOSFONATOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM METÁSTASE ÓSSEA

SÃO PAULO
2019

JESSICA YUMI MATUOKA

ANÁLISE ECONÔMICA DO DENOSUMABE E DOS BISFOSFONATOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM METÁSTASE ÓSSEA

Versão corrigida da tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação na Saúde do Adulto e do Idoso (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências

Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

Orientadora: Prof.a Dra. Silvia Regina Secoli

VERSÃO CORRIGIDA

A versão original encontra-se disponível na Biblioteca da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da Universidade de São Paulo.

SÃO PAULO

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Assinatura: _____

Data:___/____/___

Catalogação na Publicação (CIP)
Biblioteca "Wanda de Aguiar Horta"
Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo

Matuoka, Jessica Yumi
Análise econômica do denosumabe e dos bisfosfonatos no tratamento de pacientes com metástase óssea / Jessica Yumi Matuoka. São Paulo, 2019.
147 p.

Tese (Doutorado) – Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo.
Orientadora: Prof.ª Dr.ª Silvia Regina Secoli
Área de concentração: Enfermagem na Saúde do Adulto

1. Neoplasias. 2. Avaliação de tecnologias da saúde. 3. Farmacoeconomia. 4. Enfermagem baseada em evidências. I. Título.

Ficha catalográfica elaborada por Fabiana Gulin Longhi Palacio (CRB-8: 7257)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome: Jessica Yumi Matuoka

Título: Análise econômica do denosumabe e dos bisfosfonatos no tratamento de pacientes com metástase óssea

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação na Saúde do Adulto (PROESA) da Escola de Enfermagem da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Ciências.

Aprovada em: ____/____/____

Banca Examinadora

Orientador: Profª. Dr. _____

Instituição:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

Prof. Dr. _____ Instituição:_____

Julgamento:_____ Assinatura:_____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, todo amor e apoio, por sempre me fazerem acreditar que nunca haverá nada que eu não possa conseguir.

Ao meu irmão, com quem eu passava horas discutindo sobre aspectos de economia e estatística, compartilhando experiências e conhecimentos.

Aos meus familiares e amigos que, apesar de minhas ausências, sempre estiveram ao meu lado, oferecendo seu apoio e carinho.

AGRADECIMENTOS

À CAPES, pela bolsa do Programa de Doutorado Sanduíche no Exterior (PDSE), que me proporcionou uma experiência única na Universidade da Califórnia de San Francisco, onde tive a oportunidade de trabalhar com grandes profissionais na área de avaliação econômica em saúde (bolsista da CAPES/ programa PDSE/ Processo nº 88881.134177/2016-01).

À minha orientadora, Prof.a Dra. Silvia Regina Secoli pelos ensinamentos, pelas oportunidades e pela paciência nesta trajetória.

Aos meus pais e familiares que sempre estiveram ao meu lado em todos os momentos, me apoiando e oferecendo seu amor incondicional.

À minha grande amiga, Aline Rosalles, por estar presente durante esta trajetória. Nos momentos bons, trazendo muitas alegrias e risadas e nos momentos ruins, oferecendo seu apoio e palavras de conforto.

Aos meus amigos, que sempre torceram pelo meu sucesso mesmo quando eu duvidei de mim mesma.

A Mariana Barbosa, por todo seu apoio na realização deste trabalho, pelas discussões, pelas viagens feitas no meu lugar e por toda a compreensão na trajetória final.

Aos meus colegas de trabalho, pela paciência e compreensão durante esta jornada, pelas folgas, trocas de plantões e saídas antecipadas para que pudesse me dedicar ao projeto.

Aos colegas do grupo e pesquisa “Manejo da terapia farmacológica na prática clínica do enfermeiro” pelas contribuições ao longo destes quatro anos.

Matuoka JY. Análise econômica do denosumabe e dos bisfosfonatos no tratamento de pacientes com metástase óssea [tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2019.

RESUMO

Introdução: Metástases ósseas são prevalentes em pacientes com câncer avançado e podem causar prejuízos significativos na qualidade de vida do doente. O tratamento consiste no controle da dor e na prevenção de Eventos Relacionados ao Esqueleto (ERE), complicações altamente limitantes e de impacto multidimensional. Na prevenção de ERE são utilizados bisfosfonatos e denosumabe, medicamentos de uso crônico e de alto custo, os quais requerem avaliações de custo-efetividade, sobretudo para auxiliar decisões que envolvem alocação de recursos públicos. **Objetivo:** Realizar análise econômica de medicamentos alvo-específicos usados no tratamento de pacientes com metástases ósseas. **Método:** Trata-se de uma Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) em que se realizou Análise de Custo-Efetividade (ACE) e de impacto orçamentário (AIO), sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde, com horizonte temporal de dois anos. Os dados relativos a custos foram provenientes de bases de dados nacionais. Informações relativas à efetividade, medida pela proporção de pacientes livres de ERE derivou-se de revisões sistemáticas. Na ACE, desenvolveram-se dois modelos de Markov, a saber: pacientes com câncer de mama, cujo tratamento foi baseado no uso de denosumabe, ácido zoledrônico ou pamidronato; e para Outros Tumores Sólidos (OTS), baseado no uso de denosumabe ou ácido zoledrônico. Nestes modelos, considerou-se quatro estados de saúde (com/sem ERE, novo ERE e morte). Resultados foram expressos em Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) e as incertezas foram testadas em análise de sensibilidade determinística e probabilística. Realizou-se AIO em cinco anos, considerando-se diferentes cenários de uso das terapias. **Resultados:** Na modelagem de Markov para mama, evidenciou-se que o pamidronato foi o tratamento mais custo-efetivo. As RCEI do ácido zoledrônico e do denosumabe em relação ao pamidronato foram, respectivamente, de R$ 5.935,60 e R$ 17.929,09 por ERE evitado. No modelo para OTS, a estratégia custo-efetiva foi o ácido zoledrônico. A RCEI do denosumabe em relação ao ácido zoledrônico foi de R$ 26.061,90 por ERE

evitada. Em análise de sensibilidade, os resultados inicialmente encontrados foram mantidos, o que indica a robustez das análises. Na AIO, independentemente do tipo de tumor, o uso do ácido zoledrônico representou o cenário menos oneroso, em cinco anos. **Conclusões:** Para o Brasil, as ACE apontaram que o medicamento custo-efetivo para o tratamento de metástases ósseas no câncer de mama foi o pamidronato e para OTS foi o ácido zoledrônico. A incorporação do denosumabe resultaria em aumento substancial nos custos do tratamento, especialmente em longo prazo. Entretanto, para a tomada de decisão, devem-se considerar fatores para além de efetividade, segurança e custos, como aceitabilidade, valores e preferências dos pacientes, viabilidade e equidade.

Palavras-chave: Neoplasias. Avaliação da Tecnologia Biomédica. Análise de Custo-Benefício. Farmacoeconomia. Prática Clínica Baseada em Evidências/ Enfermagem. Difosfonatos. Denosumabe.

Matuoka JY. Economic analysis of denosumab and bisphosphonates for the treatment of patients with bone metastases [thesis]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo; 2019.

ABSTRACT

Introduction: Bone metastases are prevalent among patients with advanced cancer and may result in significant decrease in quality of life. Its treatment consists of pain alleviation and prevention of Skeletal Related Events (SRE), highly debilitating complications with multidimensional impact. Bisphosphonates and denosumab are the treatment of choice to prevent SRE. Both are high cost medications of chronic use, which requires cost effectiveness analyses to support decision making in resource allocation. **Objectives:** To conduct an economic analysis of bone-targeted agents for the treatment of bone metastases secondary to solid tumors. **Methods:** A Health Technology Assessment (HTA) with Cost-Effectiveness Analysis (CEA) and Budget Impact Analysis (BIA) was performed from the Brazilian Unified Healthcare System, over a 2-year time horizon. Data were collected from different sources and included national databases for different categories of costs, and scientific articles for effectiveness, measured by the proportion of SRE-free patients. The CEA was based on two Markov models: For patients with breast cancer, in which the treatment was based on denosumab, zoledronic acid or pamidronate; and for Other Solid Tumors (OST), based on the use of denosumab and zoledronic acid. In these models, four health states (with/without SRE, new SRE, and death), and their transition probabilities were considered. Results were expressed by means of Incremental Cost-Effectiveness Ratios (ICER), and the uncertainties were tested in deterministic and probabilistic sensitivity analyses. A BIA in five years was conducted considering different scenarios. **Results:** In the Markov model for breast cancer, pamidronate was the cost-effective strategy. In the zoledronic acid/pamidronate and denosumab/pamidronate comparisons, ICERs of R$ 5,935.70 and R$ 17,929.09 per SRE avoided were observed. In the OST model, zoledronic acid was the cost-effective strategy, and the ICER of denosumab compared with zoledronic acid was R$ 26,061.44 per SRE avoided. Sensitivity analysis confirmed the robustness of the model, as results remained unchanged. In the BIA, regardless of tumor type, the least costly scenario in

five years was the one in which all patients received zoledronic acid. **Conclusion:** Considering the Brazilian healthcare setting, the CEA showed that pamidronate for breast cancer and zoledronic acid for OST were the cost-effective strategies. Denosumab coverage would result in substantial increase in treatment costs. However, in the decision-making process, factors beyond effectiveness, safety and costs should be considered, for example, acceptability, patients values and preferences, feasibility and equity.

Keywords: Neoplasms. Technology Assessment, Biomedical. Economics, Pharmaceutical. Cost-Benefit Analyses. Evidence-Based Practice/ Nursing. Diphosphonates. Denosumab.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Exemplo de diagrama de Markov com estados de saúde e possibilidades de transição. São Paulo, 2019.....48
Figura 2 – Exemplo de representação gráfica do Modelo de Markov. São Paulo, 2019.....49
Figura 3 – Diagrama de Markov dos modelos de metástase óssea. São Paulo, 2019.....63
Figura 4 – Custos totais do tratamento de metástase óssea secundária a câncer de mama com ERE e respectivas proporções das categorias de custos. São Paulo, 2019.....74
Figura 5 – Custos totais do tratamento de metástase óssea secundária a câncer de mama com ERE e respectivas proporções das categorias de custos. São Paulo, 2019.....75
Figura 6 – Nó de Markov para cada estratégia para tratamento de metástase óssea. São Paulo, 2019.....79
Figura 7 – Nó de Markov para o tratamento com denosumabe no modelo para câncer de mama. São Paulo, 2019.....80
Figura 8 – Nó de Markov para o tratamento com ácido zoledrônico no modelo para câncer de mama. São Paulo, 2019.....80
Figura 9 – Nó de Markov para o tratamento com pamidronato no modelo para câncer de mama. São Paulo, 2019.....81
Figura 10 – Análise de custo-efetividade das estratégias de tratamento de metástase ósseas em pacientes com câncer de mama. São Paulo, 2019.....82
Figura 11 – Nó de Markov para o tratamento com denosumabe no modelo para outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.....83
Figura 12 – Nó de Markov para o tratamento com ácido zoledrônico no modelo para outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.....83
Figura 13 – Análise de custo-efetividade das estratégias de tratamento de metástase ósseas em pacientes com outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.....84

Figura 14 – Diagrama de Tornado na comparação do denosumabe vs. ácido zoledrônico no tratamento de pacientes com metástases ósseas secundárias ao câncer de mama. São Paulo, 2019.....86
Figura 15 – Diagrama de Tornado na comparação do denosumabe vs. pamidronato no tratamento de pacientes com metástases ósseas secundárias a câncer de mama. São Paulo, 2019.....87
Figura 16 – Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística para o modelo de câncer de mama. São Paulo, 2019.....88
Figura 17 – Diagrama de Tornado na comparação do denosumabe vs. ácido zoledrônico no tratamento de pacientes com metástases ósseas secundárias a outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.....88
Figura 18 – Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística para o modelo de outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.....89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Informações sobre bisfosfonatos utilizados para tratamento de metástase óssea. São Paulo, 2019.....33
Quadro 2 – Descrição das categorias de custo e respectivas fontes de coleta de informações. São Paulo, 2019.....55
Quadro 3 – Consumo mensal e anual por paciente dos medicamentos para tratamento de metástase óssea. São Paulo, 2019.....56
Quadro 4 – Estudos utilizados para extração de dados de efetividade. São Paulo, 2019.....59
Quadro 5 – Cenários explorados na análise de impacto orçamentário. São Paulo, 2019.....66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Custos de medicamentos para o tratamento de metástases ósseas. São Paulo, 2019.....69
Tabela 2 – Custos médios dos medicamentos em reais, dólares e euros. São Paulo, 2019.....69
Tabela 3 – Custo unitário e mensal de exames laboratoriais segundo Tabela SIGTAP. São Paulo, 2019.....70
Tabela 4 – Custo unitário e mensal de exames de imagem segundo Tabela SIGTAP. São Paulo, 2019.....70
Tabela 5. Custos totais mensais e anuais do tratamento de metástases ósseas sem complicações por medicamento. São Paulo, 2019.....71
Tabela 6 – Custos dos tratamentos de eventos relacionados ao esqueleto, segundo SIGTAP. São Paulo, 2019.....72
Tabela 7 – Custos totais mensais e anuais do tratamento de metástases ósseas secundárias a câncer de mama com complicações por medicamento. São Paulo, 2019.....74
Tabela 8 – Custos totais mensais e anuais do tratamento de metástases ósseas secundárias a outros tumores sólidos com complicações por medicamento. São Paulo, 2019.....75
Tabela 9 – Probabilidades de transição para cada estado de saúde existente no modelo de câncer de mama, por medicamento. São Paulo, 2019.....77
Tabela 10 – Probabilidades de transição para cada estado de saúde existente no modelo de tumores sólidos, por medicamento. São Paulo, 2019.....77
Tabela 11 – Relação custo-efetividade dos medicamentos para o tratamento de metástases ósseas. São Paulo, 2019.....78
Tabela 12 – Razão custo-efetividade incremental (RCEI) dos medicamentos para tratamento de metástase óssea em pacientes com câncer de mama segundo modelo de Markov. São Paulo, 2019.....81

Tabela 13 – Razão custo-efetividade incremental (RCEI) dos medicamentos para tratamento de metástase óssea em pacientes com outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.....84
Tabela 14 – Análise de sensibilidade com variação nos custos dos medicamentos. São Paulo, 2019.....85
Tabela 15 – Parâmetros para estimativa de população elegível aos tratamentos em análise de impacto orçamentário. São Paulo, 2019.....90
Tabela 16 – Estimativa do número de indivíduos elegíveis para tratamento. São Paulo, 2019.....90
Tabela 17 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato e ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.....92
Tabela 18 –Impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.....92
Tabela 19 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de denosumabe. São Paulo, 2019.....93
Tabela 20 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.....93
Tabela 21 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.....94
Tabela 22 – Estimativa do número de indivíduos elegíveis para tratamento (frequência mínima). São Paulo, 2019.....95
Tabela 23 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato e ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.....96
Tabela 24 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.....96
Tabela 25 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de denosumabe. São Paulo, 2019.....97
Tabela 26 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.....97
Tabela 27. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.....98

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 19
2 OBJETIVO 27
2.1 Objetivo geral 27
Realizar análise econômica de medicamentos alvo-específicos usados no tratamento de pacientes com metástases ósseas. 27
2.2 Objetivos específicos 27
3 REVISÃO DE LITERATURA 29
3.1 Metástases ósseas: epidemiologia, tipos e impacto clínico 29
3.2 Tratamento de metástases ósseas: medicamentos e eventos relacionados ao esqueleto (ERE) 31
3.3 Avaliação de Tecnologias em Saúde: ênfase em análise custo-efetividade 39
3.3.1 Avaliações Econômicas 42
3.3.2 Análise de Custo-Efetividade: construção do estudo e modelos 43
3.3.3 Análises de Impacto Orçamentário 51
4 MÉTODO 54
4.1 Tipo de Estudo 54
4.2 Pergunta de pesquisa 54
4.3 Perspectiva do estudo 54
4.4 Horizonte temporal 55
4.5 Coleta de dados 55
4.5.1 Custo 55
4.5.2 Efetividade 58
4.5.3 Impacto Orçamentário 62
4.6 Modelo Econômico 62
4.6.1 Definição dos estados de saúde 62
4.6.2 Transições 62
4.6.3 Determinação da duração e no número de ciclos 63
4.6.4 Estimativa das probabilidades de transição 64
4.6.5 Cálculo dos custos e dos desfechos 64
4.6.6 Análise de custo-efetividade 64
4.6.7 Análise de sensibilidade 65
4.6.8 Análise de Impacto Orçamentário 66
5 RESULTADOS 69
5.1 Custos 69
5.1.1 Custos de Medicamentos (CMe) 69
5.1.2 Custos de exames laboratoriais e de imagem (CELI) 70

5.1.3 Custos totais do tratamento de metástases ósseas sem complicações 71
5.1.4 Custos do tratamento de ERE 72
5.1.5 Custos totais do tratamento de metástase ósseas com complicações 73
5.2 Efetividade 76
5.3 Análise de Custo-Efetividade 78
5.4 Modelo de Markov 78
5.4.1 Câncer de Mama 79
5.4.2 Outros Tumores Sólidos 82
5.5 Análise de Sensibilidade 85
5.5.1 Câncer de Mama 86
5.5.2 Outros Tumores Sólidos 88
5.6 Análise de Impacto Orçamentário 89
5.6.1 Cenário 1 (C1) 90
5.6.2 Cenário 2 (C2) 91
5.6.3 Cenário 3 (C3) 91
5.6.4 Cenário 4 (C4) 91
5.6.5 Cenário 5 (C5) 91
5.6.6 Análise de Sensibilidade 95
6 DISCUSSÃO 101
7 CONCLUSÃO 113
REFERÊNCIAS 115
APÊNDICES 129

Introdução

1 INTRODUÇÃO

Tecnologias em saúde compreendem medicamentos e equipamentos, procedimentos, estruturas organizacionais e de gestão ou instrumentos que são utilizados para a promoção do cuidado e da saúde [1-3].

O desenvolvimento científico e tecnológico permite que constantemente sejam criadas novas tecnologias em saúde. De modo geral, sua comercialização está relacionada a preços [a] relativamente elevados, os quais podem ser reflexo dos investimentos feitos para sua viabilização. Deste modo, inovações são reconhecidamente um fator importante na elevação dos gastos[b] em saúde [4]. Em um cenário econômico cuja tendência é de constante restrição orçamentária, muitas destas tecnologias dificilmente estarão ao alcance da população [4].

Entretanto, uma vez que os produtos de saúde chegam ao mercado, trazem consigo uma série de expectativas e esperanças de melhoria do estado de saúde que, associadas às estratégias de marketing por parte da indústria farmacêutica, geram pressões populares para sua incorporação.

Na atualidade, é grande o volume de tecnologias disponíveis e com benefícios promissores na área da saúde [5]. No entanto, nem todas as tecnologias trazem benefícios à saúde a custos[c] razoáveis, seja para o paciente ou para o sistema [5]. Assim, é fundamental a realização de avaliações que contrastem benefícios e custos e analisem a sustentabilidade do sistema de saúde vigente [5, 6].

Avaliações de Tecnologias em Saúde (ATS) são avaliações multidisciplinares, baseadas nas melhores evidências disponíveis e de alto rigor metodológico que passaram por análise crítica e conscienciosa. Segundo Silva, Silva e Elias (2010, p.419), “A ATS é a ponte entre o conhecimento científico e a tomada de decisão”. Neste tipo de avaliação, existe articulação de diversos setores envolvidos no processo de gestão e atuação de diferentes categorias profissionais [7-9]. Na ATS, é fundamental

---

[a] Preço: Valor por meio do qual um bem ou recurso é comprado ou vendido [13].
[b] Gastos: Despesas com bens e serviços adquiridos [13].
[c] Custos: Valor total de recursos gastos para a produção de um bem ou serviço [13].

uma análise prévia à introdução da inovação e, também, são fundamentais avaliações periódicas, de acordo com a dinâmica dos cenários da saúde e da economia, altamente mutáveis.

As ATS podem ser realizadas nos diferentes estágios do ciclo de vida de uma tecnologia – inovação, difusão inicial, incorporação, utilização em larga escala e abandono/desincorporação. Neste tipo de avaliação, são considerados não apenas os aspectos de eficácia/efetividade, segurança, custo, relação entre custo e efetividade, como questões associadas aos impactos éticos, sociais, legais, valores e preferências de pacientes, aceitabilidade e impacto sobre a equidade [1, 10].

Em um contexto de restrições orçamentárias no qual se encontra o cenário mundial, as ATS têm se tornado de suma importância para a maior eficiência na alocação dos recursos econômicos. O resultado da ATS constitui em evidências que auxiliam o processo de tomada de decisão, especialmente para distribuição de recursos financeiros [1,5,8]. Adicionalmente, esses resultados podem ser utilizados não apenas para a inserção de novos insumos de saúde, como também para descontinuar seu uso, caso a tecnologia não se mostre custo-efetiva [1, 11].

Gestores devem decidir por uma tecnologia ou outra, baseando-se no cenário econômico em que ela será inserida, além das informações fornecidas pelas ATS. Deste modo, os repasses destinados à área da saúde são alocados de acordo com as necessidades da população e de priorização, utilizando-se as melhores intervenções possíveis a custos mais baixos [8]. A ATS pode contribuir para o desenvolvimento de políticas voltadas à saúde, pois além de auxiliar na tomada de decisão, seus produtos podem guiar o atendimento dos pacientes com determinada condição de saúde, dentro dos diferentes níveis de atenção que compõem o Sistema Único de Saúde (SUS), por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou, no caso da oncologia, pelas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) [1].

As ATS têm o intuito de otimizar o cuidado e promover a distribuição mais equitativa dos recursos, levando em conta não apenas os custos, mas também a dinâmica dos sistemas de saúde. O desenvolvimento de avaliações de tecnologias em saúde com análises econômicas nesta área se torna essencial [5, 12, 13].

No Brasil, a incorporação de novas tecnologias em saúde envolve o desenvolvimento de relatórios de ATS para análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec). Primeiramente, é feita revisão sistemática da literatura para definir os perfis de segurança e eficácia da tecnologia para a população com a condição de saúde considerada. Caso existam dados disponíveis e fidedignos, é desenvolvida a análise econômica (custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade ou custo-utilidade), com base nos desfechos de saúde de interesse, sob a perspectiva do SUS. Finalmente, estima-se o impacto orçamentário em curto e médio prazos (1 a 5 anos), considerando-se cenários que envolvem diferentes participações da tecnologia no mercado. Com base nesta análise, o plenário da Conitec recomenda a favor ou contra a incorporação da tecnologia. Após consulta pública e recomendação final pelo plenário, o Secretário da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos (SCTIE) delibera a respeito da incorporaça6o da tecnologia [14, 15].

O relatório da avaliação da tecnologia, bem como a recomendação preliminar do plenário são apresentados na página eletrônica da Conitec para consulta pública. As contribuições são analisadas pelo plenário e, então, é definida sua recomendação final. Caso haja a aprovação, a tecnologia deve ser disponibilizada à população 180 dias após a publicação da decisão no Diário Oficial da União [14].

De acordo com as informações disponíveis na página da *web* da Conitec, nos últimos sete anos, foram avaliadas ou estão em processo de avaliação 69 tecnologias voltadas para diagnóstico e tratamento de neoplasias (procedimentos, produtos e medicamentos). Dentre as 49 avaliações finalizadas, 53% foram incorporadas e 2% foram desincorporadas [14].

Essas tecnologias foram avaliadas para diferentes tipos e estágios de câncer. Entretanto, nenhuma delas avaliou estratégias para o tratamento de pacientes com metástases ósseas, bem como inexistem diretrizes diagnósticas e terapêuticas para o tratamento desta condição [14].

Embora incipiente, tais iniciativas permitem maior controle do uso das tecnologias e monitoramento dos desfechos apresentados pelo paciente ao longo do tempo. Esta ação permitiria não apenas gerar dados sobre o uso das tecnologias,

como embasar sua manutenção ou desincorporação do rol de tecnologias fornecidas no SUS.

No cenário oncológico, o mercado para medicamentos voltados ao tratamento do câncer é economicamente significativo [16-17]. A classe terapêutica de fármacos antitumorais foi a classe responsável pelo maior gasto com medicamentos no mundo. Em 2013, estimou-se que o gasto total foi de 91 bilhões de dólares [16].

No Brasil, de acordo com dados da Secretaria de Atenção à Saúde (SAS), entre os anos de 2010 e 2015, houve um aumento dos recursos para tratamento do câncer – de 1,4 bilhão de reais, passando de R$ 2,1 bilhões, em 2010, a R$3,5 bilhões, em 2015 [18]. Em 2017, os custos federais com serviços oncológicos foi, aproximadamente, de R$ 3,75 bilhões para quimioterapia, radioterapia, procedimentos gerais em oncologia e de medicina nuclear. Quando se consideraram custos de neurocirurgia, atendimento ortopédico, oftalmologia, transplante e outros procedimentos, o custo total foi de aproximadamente R$ 4,72 bilhões – o que representou 4,6% das despesas executadas na área da saúde em 2017, que foram de 102,7 bilhões de reais [19, 20].

Nesta especialidade, tecnologias inovadoras têm sido produzidas, com potencial de aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Os medicamentos para tratamento do câncer envolvem altos investimentos tecnológicos, o que se reflete em parte seu custo elevado. Nos últimos anos, esses medicamentos têm se tornado cada vez mais caros, aumentando ainda mais o custo do tratamento oncológico [17]. No entanto, os custos elevados não causam mais estranhamento à população. Em parte, porque as pessoas já estão se habituando aos altos custos desses medicamentos, mas também porque essas terapias são, grande parte das vezes, alvo-específicas, isto é, direcionadas apenas a certos tipos de câncer, que envolvem mutações ou características específicas [21].

Medicamentos oncológicos são comercializados a altos custos, porém o benefício clínico advindo do tratamento, por vezes é pequeno [22, 23]. Muitas vezes, a aprovação destes medicamentos é baseada em avaliação de desfechos substitutos, sem apresentar resultados favoráveis a desfechos clinicamente relevantes – como melhora de qualidade de vida, aumento de sobrevida, redução de morbidade, entre

outros [16, 22]. Este fato leva a reflexões sobre os efeitos destas aprovações, tanto no contexto clínico, quanto no econômico.

No primeiro, porque, muitas vezes, o medicamento é aprovado sem se conhecer o real perfil de segurança e eficácia do medicamento. No segundo, pois esta iniciativa incentiva a indústria a investir na produção de novas estratégias que agregam pouco valor aos tratamentos já existentes [22, 24].

A aprovação destes medicamentos, com a promessa de inúmeros benefícios em diferentes dimensões da saúde do paciente, leva a pressões para sua incorporação. Sendo medicamentos de alto custo, para um conjunto de condições com alta frequência na população, sua incorporação pode resultar em aumento expressivo dos gastos com saúde, colocando em risco a sustentabilidade do sistema [25].

Evidências recentes mostram que, em termos comparativos, os preços dos medicamentos evoluem com maior rapidez do que sua efetividade adicional [16, 21]. Os altos custos dos tratamentos oncológicos são insustentáveis, sendo necessárias alternativas menos custosas quando o ganho clínico é pequeno [24]. Tais fatos corroboram a necessidade de realização de ATS, considerando os benefícios clínicos e os custos de terapias comparáveis entre si.

O envelhecimento da população, associado a fatores genéticos e comportamentais, tem aumentado a incidência de câncer [26]. Embora seja uma das principais causas de mortalidade no mundo, parcela significativa da população sobrevive por períodos superiores a 5 anos, podendo ocorrer progressão de doença e complicações decorrentes desta.

De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), desconsiderando-se os cânceres de pele não-melanoma, os tipos de câncer mais prevalentes são mama e próstata, para mulheres e homens, respectivamente, e colorretal e de pulmão para a população geral [27, 28]. Nestes tipos de câncer, estima-se que cerca de 75-85% apresentam metástases ósseas. Nos cânceres de pulmão, tireoide e de células renais, estima-se prevalência de 30-40% no decorrer da doença [29, 30].

Metástases ósseas são causa importante de morbidade e mortalidade, resultando em prejuízos significativos em funcionalidade e na qualidade de vida, além de elevar os custos do tratamento [31-33]. Deste modo, o tratamento é fundamental.

No contexto brasileiro, de modo geral, o tratamento dos pacientes com metástases ósseas é realizado, nos serviços públicos de referência em oncologia, com dois tipos de bisfosfonatos: pamidronato e ácido zoledrônico (zoledronato). São medicamentos de alto custo, cujo valor – de uma dose para um adulto, em média – corresponde R$ 64,07 (USD 16,33) e R$47,26 (USD 12,04), respectivamente [34]. Destes, somente o pamidronato é financiado pelo SUS como procedimento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM (SIGTAP). Entretanto, estas tecnologias, embora não constem neste rol, podem ser fornecidos pelo SUS por meio dos Centros de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia (CACON) e das Unidades de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia, que possuem maior autonomia quanto ao uso de uma determinada tecnologia por meio de Autorização de Procedimento de Alta Complexidade (APAC).

Mais recentemente, o denosumabe recebeu registro para o tratamento de metástases ósseas secundárias a tumores sólidos. É um anticorpo monoclonal inibidor de reabsorção óssea introduzido no mercado em 2010 [35]. No Brasil, seu uso foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 2016 [36].

Embora estudos recentes tenham mostrado que o denosumabe seja eficaz e seguro no tratamento de metástases ósseas [37], a terapia encontra-se disponível somente em hospitais e clínicas particulares de oncologia ou por meio de ações judiciais ou administrativas. O denosumabe ainda não foi avaliado para esta indicação pela CONITEC. Deste modo, não se encontra incorporado ao rol de tecnologias fornecidas pelo SUS.

Apesar de haver estas opções de tratamento, não existem estudos brasileiros que comparem sua efetividade e abordem seus aspectos econômicos. Deste modo, existe a necessidade de preenchimento desta lacuna, considerando o orçamento limitado destinado à área da saúde, em que são necessários diversos tratamentos e tecnologias para as diferentes condições de saúde.

Os estudos localizados na literatura, embora tenham comparado duas das três terapias de interesse neste estudo, não são passíveis de serem usados no contexto brasileiro. Isto se deve basicamente ao fato de as avaliações serem altamente sensíveis ao cenário econômico e às características dos sistemas de saúde considerados em seu desenvolvimento [38].

Sendo assim, a alta prevalência das metástases ósseas, o seu potencial impacto clínico e econômico de importante magnitude e a inexistência de estudos farmacoeconômicos e de projeção a curto e médio prazos, que envolvam tais medicamentos, considerando o cenário brasileiro, justificam a realização do presente trabalho.

Objetivos

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo geral

Realizar análise econômica de medicamentos alvo-específicos usados no tratamento de pacientes com metástases ósseas.

2.2 Objetivos específicos

- Estimar o custo direto da terapia com pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe no tratamento de pacientes com metástases ósseas.
- Estimar a efetividade da terapia com pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe no tratamento de pacientes com metástases ósseas.
- Estabelecer a eficiência, expressa pela razão custo-efetividade incremental, do pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe no tratamento de pacientes com metástases ósseas.
- Realizar análise de impacto orçamentário da utilização do pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe, no tratamento de pacientes com metástases ósseas.

Revisão de Literatura

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Metástases ósseas: epidemiologia, tipos e impacto clínico

Câncer é um termo genérico que define um conjunto de doenças que podem afetar diferentes partes do organismo. Caracteriza-se pelo crescimento celular acelerado e desordenado, resultando na formação de tumores locais que podem se expandir para outras partes do corpo [39]. É altamente prevalente e, nos dias atuais, considerado um problema de saúde pública. Estima-se que em 2030 haverá, no mundo, 27 milhões de casos novos [40].

De acordo com dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), no Brasil, o tipo de câncer mais comum é o câncer de pele não melanoma – em ambos os sexos. No sexo feminino, estimou-se que os tipos de câncer mais comuns, entre 2018 e 2019, seriam o de mama (29,5%), seguido pelos cânceres de intestino (9,4%), de ovário (8,1%), de pulmão (6,2%), e de tireoide (4%). Dentre os tipos de câncer mais comuns no sexo masculino, estariam o o câncer de próstata (31,7%), seguido por pulmão (8,7%), intestino (8,1%) e estômago (6,3%) [28].

Embora existam diferentes terapias para o tratamento do câncer que permitiram o aumento da sobrevida e até mesmo a cura em alguns casos, muitas vezes ocorre a progressão da doença com o surgimento de metástases.

Metástases são manifestações do câncer em locais distantes do tumor primário, que decorrem da transferência de células tumorais para outras regiões do corpo, podendo acometer ossos, vísceras, sistema nervoso, entre outros tecidos [41, 42]. Elas se desenvolvem quando as células tumorais têm a capacidade de se adaptar ao microambiente do órgão, seja pelos fatores de crescimento e receptores locais, seja por processos desencadeados pelo próprio câncer. Os mecanismos pelos quais ocorrem as metástases são complexos e ainda não foram completamente elucidados [42].

Para os cânceres de mama, próstata, pulmão e colorretal, o tipo mais comum é a metástase óssea. Estima-se que 65-75% de indivíduos com câncer de mama ou

próstata, e 30-40%, com câncer de pulmão ou colorretal desenvolvam metástases ósseas [29, 30].

De modo geral, as células do tumor primário invadem os tecidos adjacentes e produzem enzimas proteolíticas que atravessam as paredes dos vasos, caem na circulação e viajam a sítios mais distantes. Nem todas as células sobrevivem durante a trajetória, mas, aquelas que sobrevivem, podem entrar na cavidade da medula óssea, através da parede sinusoidal, e desenvolver metástase. Para que isto ocorra, as células tumorais devem ter capacidade migratória, de angiogênese e de viajar para a superfície do endósteo, onde estimulam os osteoclastos ou osteoblastos, determinando o tipo de metástase óssea [43].

O microambiente ósseo é repleto de fatores de crescimento que, quando ativados, podem estimular o crescimento de células tumorais no osso, bem como induzir a expressão da proteína *RANK ligand* (RANK-L). Esta proteína se liga aos receptores RANK dos osteoclastos, resultando em sua maturação e posterior indução de reabsorção óssea. Tal mecanismo ocorre no surgimento de metástases com lesões osteolíticas [43, 44].

Em metástases com lesões osteoblásticas ocorre aumento de formação óssea. Os atuais modelos de investigação sugerem que diferentes proteínas produzidas pelas células tumorais possam estar envolvidas no estímulo à proliferação e à diferenciação de osteoblastos, resultando em síntese óssea e aumento da densidade óssea [43,44]. Outros modelos sugerem ainda que existem mediadores no microambiente ósseo que induzem a proliferação de células tumorais e a formação óssea pela inibição da ação e da motilidade dos osteoclastos [44].

O microambiente do tecido hospedeiro tem participação ativa na predileção de certos tipos de câncer para desenvolver metástases em órgãos específicos, sendo que os ossos apresentam condições extremamente favoráveis ao seu desenvolvimento [45, 46].

Nos cânceres de mama e pulmão ocorrem predominantemente metástases osteolíticas. No câncer de próstata ocorrem lesões osteoblásticas. Entretanto, em ambos os casos, podem ocorrer formas mistas de metástases ósseas [43-45].

Metástases ósseas podem ter diferentes manifestações e, de maneira pouco frequente, são silenciosas. O sintoma mais comum da metástase óssea é a presença de dor, a qual se estima que ocorra em aproximadamente 75% dos indivíduos [47]. Em muitos casos a dor é intensa, podendo ser considerada não tratável. Os mecanismos que levam à dor óssea ainda são obscuros, mas acredita-se que ela ocorra em consequência da osteólise [43].

Os Eventos Relacionados ao Sistema Esquelético ou Eventos Relacionados ao Esqueleto (ERE) são complicações de metástases ósseas e compreendem fraturas patológicas, compressão de medula, necessidade de cirurgia ou radiação óssea e hipercalcemia maligna [30, 48]. Este último é frequentemente analisado separadamente por ser decorrente, principalmente, da secreção de peptídeo relacionado ao paratormônio pelo próprio tumor [49, 50].

Os ERE ocorrem em cerca de 46-68% dos pacientes com diferentes tipos de tumor e representam complicação importante, que incorre na necessidade de terapias específicas, como radiação ou cirurgia [48, 51], as quais frequentemente são realizadas em âmbito hospitalar. Apenas no caso de radioterapia para paliação da dor o tratamento é feito em contexto ambulatorial.

O impacto clínico das metástases ósseas compreende a ocorrência de dor intensa, prejuízo de mobilidade, fraturas patológicas, compressão de medula, hipercalcemia maligna e infiltração de medula óssea, resultando em importante prejuízo da autonomia [52, 53].

Os ERE ocasionam *distress* emocional, declínio importante da funcionalidade, com prejuízo significativo da qualidade de vida dos doentes, impactando no aumento da mortalidade. Na perspectiva econômica, há aumento expressivo dos custos do tratamento. Desse modo, a prevenção destes eventos por meio de tratamentos adequados adquire grande importância [31-33, 52, 53].

3.2 Tratamento de metástases ósseas: medicamentos e eventos relacionados ao esqueleto (ERE)

O tratamento das metástases ósseas tem como objetivo principal o manejo de sintomas e a prevenção dos ERE. Deve ser conduzido por diferentes profissionais,

envolvendo oncologistas, ortopedistas, cirurgiões, radiologistas e especialistas em cuidados paliativos [54]. O tratamento pode variar de acordo com a doença subjacente e as características das lesões ósseas. Atualmente, muitos tratamentos estão disponíveis, como radioterapia e radiofármacos, cirurgias, hormonioterapia, quimioterapia ou terapias alvo-específicas [29, 55].

O tratamento das metástases ósseas com medicamento alvo-específico está indicado no câncer de mama e no câncer de próstata resistente a hormonioterapia a partir da primeira evidência de lesão óssea – com ou sem sintomas [54].

Terapias alvo-específicas compreendem agentes que atuam com grande especificidade em processos celulares específicos relacionados ao desenvolvimento e à progressão da doença. Elas têm sido amplamente utilizadas para o tratamento de metástases ósseas, sendo que os bisfosfonatos e o anticorpo monoclonal denosumabe são as terapias de escolha [56-57].

Os **bisfosfonatos** foram os primeiros medicamentos agentes alvo-específicos do tecido ósseo. Começaram a ser estudados no final da década de 1980, principalmente em amostras de pacientes com câncer de mama e mieloma múltiplo, sendo introduzidos no mercado em meados da década de 1990 [30]. Atualmente, para pacientes com outros tumores sólidos, o uso de bisfosfonatos deve ser considerado em caso de expectativa superior a três meses com alto risco para desenvolver ERE [54].

A estrutura química dos bisfosfonatos é semelhante à do pirofosfato, componente da matriz óssea, que possui grande afinidade com os cristais de hidroxiapatita. Deste modo, são facilmente absorvidos e se concentram em regiões de remodelação óssea ativas. Ao se ligarem aos cristais de hidroxiapatita, inibem a osteólise ao serem ingeridos pelos osteoclastos no processo de reabsorção óssea, e induzem a apoptose destas células [58, 59].

Os bisfosfonatos aprovados para o tratamento de metástase óssea em cenário nacional e internacional são o clodronato, o pamidronato, o ibandronato e o ácido zoledrônico, para uso por IV ou VO. Eles diferem quanto à frequência de administração e indicação (Quadro 1).

Quadro 1 – Informações sobre bisfosfonatos utilizados para tratamento de metástase óssea. São Paulo, 2019.

Medicamento/ dose	Frequência de Administração	Via de Administração	Indicação	Laboratório	Aprovação
Clodronato 1600 mg	Diária	VO	Lesão osteolítica	Bayer (Bonefos®)	EMA (ND)
Pamidronato 90 mg	3-4 semanas	IV	Câncer de mama e mieloma múltiplo	Novartis (Aredia®)	ANVISA (lesões líticas, 2002) FDA (1998) EMA
Ibandronato 50 mg	Diária	IV	Câncer de mama	Roche (Bonviva®)	EMA (2003)
Ibandronato 6 mg	Mensal	IV	Câncer de mama	Roche (Bonviva®)	EMA (2003)
Ácido Zoledrônico 4 mg	3-4 semanas	IV	Todos os tumores sólidos e mieloma múltiplo	Novartis (Zometa®)	ANVISA (2000) EMA (2001) FDA (2002)

Legenda: ANVISA, Agência Nacional de Visgilância Sanitária; EMA, European Medicines Agency; FDA, Food and Drug Administration; IV, intravenosa; ND, não disponível; VO, via oral. **Fonte:** Coleman et. al., 2014 [54]

O pamidronato é um bisfosfonato de segunda geração aprovado para o tratamento de metástases ósseas com lesões predominantemente líticas e mieloma múltiplo. Outras indicações do uso de pamidronato são Hipercalcemia Induzida por Tumor (HIT) e Doença de Paget [60, 61].

O pamidronato produz seus efeitos a partir da inibição do processo de maturação dos osteoclastos, resultando em redução da reabsorção óssea. Sua absorção é completa ao final da infusão intravenosa e suas concentrações plasmáticas se elevam rapidamente após o início da administração. A meia vida plasmática do pamidronato é de 48 minutos e atinge concentrações em estados de equilíbrio em tempos de infusão superiores a duas horas. A concentração de pamidronato circulante ligado a proteínas plasmáticas é baixa, podendo estar elevada quando há hipercalcemia. A eliminação ocorre majoritariamente por via renal, sendo o *clearance* hepático e metabólico do pamidronato não significativo [61].

A dose de pamidronato indicada para o tratamento de metástases ósseas é de 90 mg, diluídos em, pelo menos, 250 ml de soro fisiológico a 0,9% (SF 0,9%) ou soro glicosado a 5% (SG 5%). Deve ser administrado por via intravenosa (IV) a cada três ou quatro semanas, com tempo de infusão mínimo de duas horas. Previamente à cada administração, deve-se monitorar a função renal e os eletrólitos séricos para possíveis reajustes de dose em caso de alteração [61].

As reações adversas ao pamidronato em geral são leves e transitórias. Muito comumente ocorre hipocalcemia assintomática e febre autolimitada nas primeiras 48 horas após a infusão, sem necessidade de tratamento. Dentre reações comuns, podem ocorrer reações no local da infusão, eritemas ou hematomas, náuseas, vômitos, dores abdominais, constipação intestinal, diarreia, cefaleia, insônia e fadiga, conjuntivite, tremores e contraturas musculares, hipertensão, leucopenia, anemia, hipocalemia, hipofosfatemia, hipomagnesemia, hipocalcemia, alterações inespecíficas em exames bioquímicos. Eventos incomuns incluem câimbras, tontura, letargia, inquietação, convulsão, agitação, visão anormal, hipotensão e prurido. Eventos raros e muito raros incluem insuficiência renal, osteonecrose de mandíbula, insuficiência cardíaca, piora da função renal previamente existente, exacerbação de sinais e sintomas de herpes e alucinação visual [61].

O ácido zoledrônico é um bisfosfonato de terceira geração aprovado para o tratamento de metástases ósseas secundárias a todos os tumores sólidos e mieloma múltiplo, HIT e Doença de Paget [62,63].

O ácido zoledrônico é o bisfosfonato mais potente atualmente disponível. Tem elevada afinidade por células ósseas mineralizadas, com capacidade de inibir a reabsorção óssea por ação osteoclástica. Além disso, possui também ação antitumoral, em investigação, podendo contribuir para a eficácia no tratamento da metástase óssea de modo global [63].

A absorção do ácido zoledrônico é completa após o término da infusão. A eliminação ocorre em três fases: desaparecimento bifásico rápido da circulação sistêmica, seguido de longa fase de eliminação. O ácido zoledrônico não é metabolizado e é excretado inalterado majoritariamente por via renal [63].

A dose de ácido zoledrônico recomendada para o tratamento de metástases ósseas é de 4 mg diluídos em 100 ml de SF 0,9% ou SG 5%. Deve ser administrado por via intravenosa, a cada três ou quatro semanas e seu tempo de infusão não deve ser inferior a 15 minutos. Assim como no caso do pamidronato, também deve haver monitoração de função renal e de eletrólitos séricos. A coadministração de suplemento oral de cálcio 500 mg e vitamina D 400UI é recomendada [63].

Assim como com o pamidronato, o tratamento com ácido zoledrônico é geralmente bem tolerado e as reações são leves e transitórias. Muito comumente podem ocorrer síndrome semelhante à gripe, com dor óssea, febre, calafrios e fadiga. Comumente, podem ocorrer anemia, cefaleia, artralgia e mialgia, conjuntivite, náuseas, vômitos e anorexia, insuficiência renal e hipercalcemia. Dentre as reações pouco comuns, podem ocorrer: trombocitopenia e leucopenia, ansiedade e alterações do sono, visão turva, diarreia, constipação intestinal, dor abdominal, xerostomia e estomatite, dispneia e tosse, prurido, cãibras, alterações na pressão arterial, insuficiência renal aguda, proteinúria e hematúria, reação de hipersensibilidade, astenia, reações no local de infusão, edema periférico, dor torácica e aumento de peso, hipomagnesemia e hipocalcemia. Dentre as reações raras, podem ocorrer: pancitopenia, confusão, bradicardia, edema angioneurótico, hipercalemia e hipernatremia [63].

Estudos comparativos acerca da eficácia dos bisfosfonatos mostraram que o zolendronato tem maior eficácia quando comparado ao pamidronato, clodronato e ibandronato [64, 65]. Entretanto, existem outras opções também aprovadas para o tratamento de metástases ósseas, como o clodronato e o ibandronato – embora tenham uso limitado ao tipo de lesão óssea [54].

O denosumabe é um anticorpo monoclonal que tem alta afinidade ao RANKL e, uma vez formada a ligação, inibe a proteína RANK, essencial à diferenciação, à atividade e à sobrevivência dos osteoclastos, resultando em diminuição da perda óssea [66-68]. O denosumabe recebeu aprovação pelo FDA em 2010 para o tratamento de metástases ósseas em todos os tumores sólidos [67]. No Brasil, foi primeiramente registrado ANVISA, em 2011 (Registro ANVISA nº 101070288), para tratamento de osteoporose pós menopausa [70] e, em 2016 (Registro ANVISA nº 106750158), para a prevenção de EREs no tratamento de metástases ósseas de tumores sólidos [71].

A administração de denosumabe 120 mg a cada 4 semanas resultou em diminuição de cerca de 80% de marcadores de remodelação óssea após seis meses de tratamento em pacientes com metástases ósseas secundárias a tumores sólidos. Não foram encontrados anticorpos antidenosumabe após administração do medicamento [68].

O denosumabe é administrado por via subcutânea e a dose indicada para o tratamento de metástases ósseas é de 120 mg a cada três ou quatro semanas. Não há necessidade de monitoramento da função renal antes da administração, exceto para pacientes que já tenham insuficiência renal [68].

Reações adversas muito comuns incluem hipocalcemia, dispneia e dor musculoesquelética. Comumente, podem ocorrer hipofosfatemia, hiporexia, osteonecrose de mandíbula, artralgia, mialgia, dores ósseas, dores na mandíbula, dores em extremidades, fadiga, astenia, pirexia, náusea, vômito, diarreia, constipação intestinal, cefaleia, anemia, alopecia e elevação na creatinina sérica. Reações adversas incomuns incluem fratura femoral atípica, erupções liquenoides medicamentosas. Reações adversas raras incluem hipersensibilidade ao fármaco e múltiplas fraturas vertebrais após a descontinuação do tratamento [68].

Em estudo de análise combinada dos três principais ensaios clínicos randomizados fase III que comparam o denosumabe ao ácido zoledrônico, quanto sua eficácia e segurança, verificou-se que a primeira terapia apresentou tempo médio maior para o desenvolvimento da primeira ERE (8,21 meses), reduziu o risco para primeira ERE em 17% e sua eficácia foi superior tanto para o primeiro evento quanto para os subsequentes. No que diz respeito ao tempo de sobrevida global e progressão da doença, não foram encontradas diferenças significativas entre as terapias. Quanto à frequência de reações adversas, o uso de denosumabe foi associado à maior número de casos de hipocalcemia, enquanto o ácido zoledrônico, a reações agudas. Ocorrência de osteonecrose de mandíbula foi similar entre os grupos [72].

Mesmo que os pacientes com metástases ósseas recebam tratamento com bisfosfonatos ou denosumabe, complicações desta condição podem ocorrer. O tratamento de ERE decorrente de metástases ósseas difere de acordo com o tipo de complicação e envolve a participação de diferentes atores: oncologistas,

neurocirurgiões, cirurgiões ortopédicos, paliativistas e radiologistas. O tratamento deve ser planejado considerando-se o ponto de vista de cada especialista para propiciar a melhor abordagem para o paciente [73]. Em geral, as opções terapêuticas para o tratamento de metástases ósseas incluem o uso de bisfosfonatos, analgésicos, radioterapia e cirurgia [74].

A **Compressão de medula** é uma emergência oncológica e deve ser diagnosticada o quanto antes, para evitar paraplegia irreversível [48, 75, 76]. A reversão do quadro clínico está inversamente relacionada ao seu tempo de duração: quanto maior o tempo de dano neurológico, menores as chances de reversão. Para o paciente que permanece mais de uma semana com os sintomas, sem tratamento, as chances de reversão do quadro são nulas. A gravidade está relacionada à velocidade de progressão de sintomas neurológicos [75].

O tratamento de compressão de medula envolve o uso de corticoides intravenosos (dexametasona) e radioterapia, resultando em descompressão do nervo, alívio da dor e reversão da paresia em diferentes proporções [75].

O tratamento cirúrgico está indicado em caso de instabilidade mecânica local, progressão de doença mesmo com radiação ou diagnóstico incerto [75]. Entretanto, alguns autores consideram a cirurgia descompressiva seguida por radiação o tratamento de escolha, que deve ser realizado em até 48 horas após o diagnóstico por ressonância magnética, por aumentar as chances de retornar à capacidade de deambulação comparado à apenas radiação [77].

A **radiação óssea** está indicada no tratamento de todos os tipos de ERE. Também pode ser indicada na prevenção de morbidade de metástases ósseas não complicadas e fraturas patológicas inoperáveis [55, 77]. Isso se deve ao fato de a radioterapia ter ação analgésica, além de resultar em redução de tumor local e estabilização do osso [73].

Quando utilizada para o tratamento de dor óssea, a radiação oferece benefícios adicionais, como redução da dose necessária de opioides e, consequentemente, dos efeitos tóxicos decorrentes de seu uso, além de promover melhoria da qualidade de vida e da funcionalidade [48].

Em caso de lesões em coluna vertebral, a radiação está indicada na presença de sintomas neurológicos mínimos ou ausentes, no acometimento de mais de uma vértebra, na ausência de resposta a outros tratamentos, no prejuízo funcional e na expectativa de vida inferior a três meses. As principais doses recomendadas são de 8 a 10 frações, totalizando 25 Gy a 40 Gy [78].

Em casos de múltiplas lesões, a radiação pode ser indicada com alívio da dor nas primeiras 48 horas. Há evidências de que o controle álgico ocorra em 10% a 64% com uma única dose [79].

Diferentes esquemas de fracionamento de radiação são possíveis e produzem diferentes graus de alívio da dor [55, 77]. Estudo mostrou que pelo menos 71% dos pacientes apresentaram alívio significativo da dor após uma única sessão de radioterapia [48] (46). Similarmente, um *guideline* americano do uso de radioterapia na metástase óssea indicou que uma única sessão de radioterapia de 8 Gy é o suficiente para produzir alívio da dor com toxicidade aceitável [77]. Os eventos adversos são leves e incluem náusea, vômitos, fadiga, exacerbação da dor e enterite [48].

De acordo com manual do INCA, as doses de radioterapia mais comuns são de 30 Gy em 10 frações ou de 40 Gy em 20 frações, devendo-se considerar as características do tumor primário para a definição da dose [76].

O tratamento da **fratura patológica** pode ser conservador, com uso de coletes, aparelho gessado e medicamentos analgésicos [79]. Em caso de instabilidade, o tratamento cirúrgico seguido de radiação é recomendado [78].

Em caso de lesões vertebrais decorrentes do colapso vertebral sem comprometimento medular, estão indicados cifoplastia e vertebroplastia. Ambos são procedimentos pouco invasivos, guiados por radioscopia ou tomografia, e têm como finalidade a correção do colapso por meio do preenchimento da vértebra com metacrilato [78].

Para fraturas patológicas em coluna vertebral com compressão de estruturas nervosas, dano neurológico e dor de difícil controle, a cirurgia é recomendada e deve ser realizada o quanto antes. Similarmente ao caso de compressão de medula, o uso de corticoides sistêmicos é indicado para alívio da dor e redução de edema. Em

fraturas patológicas não vertebrais (p. ex. crânio, costela, pelve e fêmur), cirurgia com fixação interna é recomendada. Outras opções de abordagem cirúrgica são a colocação de endoprótese e a aplicação de cimento ósseo [80]. A escolha do tipo de cirurgia deve levar em consideração o tempo de sobrevida, o estado funcional do paciente e o potencial de reabilitação [77, 73, 78].

Na categoria **cirurgia óssea**, são consideradas as cirurgias em segmentos com lesões ósseas com alto risco para fraturas. Portanto, neste caso específico, a fratura ainda não ocorreu e o tratamento seria preventivo. O tratamento envolve cirurgia com fixação interna e radiação posterior para controle local [55, 73]. Existem evidências de que a cirurgia preventiva está associada a menores tempos de permanência hospitalar e a aumento da autonomia, por aumentar as chances do indivíduo de receber alta para domicílio e de deambular sem apoio [55].

3.3 Avaliação de Tecnologias em Saúde: ênfase em análise custo-efetividade

O uso de tecnologias em saúde implica mudanças nos estados de saúde, podendo estas ser benéficas ou deletérias, além de, potencialmente, resultar em aumento de gastos incompatível com a sustentabilidade de um sistema de saúde. Deste modo, as tecnologias em saúde devem ser avaliadas com relação a sua eficácia e segurança, considerando implicações éticas e financeiras advindas de seu uso [1, 3].

ATS é um processo de avaliação contínuo, sistemático, embasado em evidências científicas e transparente, sobre implicações do uso de uma determinada tecnologia no contexto de saúde. Tem como objetivo principal fornecer subsídios para tomada de decisão em âmbitos clínico e político, permitindo a participação de diferentes atores ao longo do processo: profissionais de saúde, gestores e sociedade [1]. As decisões podem envolver questões relacionadas às recomendações de uso, à incorporação ou até mesmo ao desinvestimento em determinada tecnologia, seja por causar efeitos danosos ou pela obsolescência [81].

Até o final da década de 1970, as decisões tomadas em relação à alocação de recursos eram tomadas com base em critérios subjetivos, arbitrários e, muitas vezes “intuitivos” – levando à necessidade de desenvolvimento de métodos mais

sistematizados de avaliação farmacoeconômica [12]. A partir da década de 1990, as avaliações de tecnologia passaram a ser indicadas como item necessário para a tomada de decisões acerca da incorporação de novas tecnologias relacionadas à saúde e ao reembolso decorrentes do tratamento em diferentes países, sobretudo da Europa, da América do Norte e da Oceania [82, 83].

No Brasil, algumas iniciativas para o desenvolvimento de ATS começaram na década de 1980, principalmente nas universidades. Os esforços para o desenvolvimento de ATS ganharam força a partir dos anos 2000, com o surgimento de políticas voltadas para implantação e difusão das ATS [3,84].

O processo de desenvolvimento de ATS pode ter três orientações básicas, não excludentes e complementares. Pode ser orientado para a tecnologia, em que se avaliam as características ou os efeitos de uma determinada tecnologia; orientado para o problema, em que se avalia uma estratégia para a solução de um problema ou manejo clínico de uma condição para a qual a tecnologia possa ser utilizada; ou orientado para o projeto, em que se avalia o emprego da tecnologia em um contexto específico (institucional, dentro do sistema de saúde ou voltada para um projeto ou programa específico) [85].

Em uma ATS, são avaliadas diferentes dimensões de uma tecnologia – eficácia/efetividade, segurança, impacto econômico, implicações éticas, sociais, políticas, entre outras [2, 3, 85]. Trata-se de um processo sistemático e rigoroso que inclui diferentes etapas para sua realização [1, 85].

Os demandantes da ATS devem identificar e priorizar as tecnologias candidatas a avaliação. Para tanto, podem ser considerados os seguintes critérios: perfil de morbimortalidade, frequência da condição, custo elevado relacionado ao uso da tecnologia, potenciais efeitos positivos e negativos resultantes da tecnologia, pressões públicas e políticas, tomada de decisão para incorporação ou reembolso, entre outros [1, 85].

Uma vez priorizada a tecnologia, é necessário definir qual será o problema a ser avaliado, com delimitação da população para a qual a tecnologia será avaliada, os atores envolvidos, os desfechos de interesse, os critérios de avaliação e o contexto

em que a ATS será conduzida, levando em consideração os objetivos da avaliação [1, 85].

Delimitado o escopo da avaliação, procede-se à recuperação das evidências disponíveis. Este processo deve ser realizado de modo sistemático e transparente, segundo critérios explícitos. Deve-se levar em consideração a qualidade do estudo, seu rigor metodológico e a qualidade global da evidência produzida [1, 85].

A avaliação da validade interna do estudo pode ser feita por meio do uso de instrumentos de avaliação de risco de viés, específicos para cada desenho de estudo. Quanto à qualidade da evidência, há diferentes métodos para avaliá-la. Existe uma hierarquia de classificação, que se baseia somente no desenho do estudo, em que opiniões de especialista, relatos de caso e séries de caso apresentam baixo nível de evidência e os ensaios clínicos têm alto nível de evidência. Tal classificação é decorrente do nível de controle de variáveis de confusão que podem interferir nos resultados observados [86]. Mais recentemente, tem-se utilizado a abordagem *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE), que avalia a qualidade de evidência proveniente de um corpo de estudos segundo questão PICO. Deste modo, é considerando o corpo de evidências e não os estudos individuais [87, 88]. Nesta abordagem, são considerados elementos que podem aumentar a qualidade da evidência (magnitude de efeito e presença de gradiente dose-resposta) ou diminuí-la (risco de viés, inconsistência, imprecisão, evidência indireta e viés de publicação) [87,88].

Algumas vezes, a evidência disponível não é capaz de fornecer informações suficientes para a elaboração da ATS. Deste modo, pode ser necessária coleta de dados primários, para fornecimento de informações diretas e fidedignas [1,85].

Após reunir toda a evidência e avaliá-la de acordo com sua qualidade para o(s) desfecho(s) de interesse, deve-se proceder à síntese da evidência, de acordo com os objetivos e o cenário da avaliação. A apresentação dos resultados pode ser feita em formato de revisão sistemática, protocolos clínicos, PTC ou revisões rápidas. São documentos que irão guiar a promoção do cuidado, em âmbito institucional, de um conjunto de serviços de saúde ou do próprio sistema de saúde. Nestes produtos,

podem ser realizadas recomendações a favor ou contra a tecnologia, de acordo com a evidência disponível [1].

Análises econômicas também fazem parte de uma ATS podem incluir análises de custo-minimização, custo-benefício, custo-efetividade ou custo-utilidade, associado à apresentação de análise de impacto orçamentário, em que é feita estimativa do potencial impacto da tecnologia em questão sobre o sistema de saúde e em sua sustentabilidade em curto e médio prazos [1,85].

A ATS é um processo contínuo. O trabalho não cessa com a publicação de seu produto: é necessário monitorar o impacto da avaliação da tecnologia, em nível individual, institucional ou no âmbito do sistema de saúde, em diferentes dimensões: clínicas, ética, social e econômica [1].

3.3.1 Avaliações Econômicas

Por vezes, uma ATS envolve o desenvolvimento de análises econômicas, com o objetivo de verificar qual o impacto econômico e financeiro da utilização da tecnologia sob avaliação. Os estudos econômicos adquirem relevância no âmbito da ATS na medida em que fornecem um panorama para comparar sistematicamente, entre duas ou mais intervenções, os custos e os desfechos de interesse [1, 89]. Existem diferentes tipos de abordagens para se conduzir uma avaliação econômica, que diferem quanto ao modo como se lida com os custos e os desfechos avaliados [90].

Os **custos** envolvem a mensuração dos recursos despendidos para promover a intervenção de interesse em termos monetários e dependem do objetivo e da perspectiva do estudo [89, 90]. Todos os custos relevantes e influenciados pelas intervenções devem ser mensurados, podendo consistir numa dificuldade para a operacionalização do estudo [90, 91].

Nos custos diretos, são quantificados os recursos consumidos, os quais estão diretamente relacionados aos serviços de saúde, por exemplo: exames laboratoriais, medicamentos, tempo de hospitalização, entre outros [89-91].

Os custos indiretos estão relacionados a alterações na produtividade do indivíduo e de sua família, secundárias ao estado de saúde. São quantificados o tempo consumido ou poupado como resultado da intervenção, por exemplo: custo de

morbidade e mortalidade, representados pela perda de produtividade devido à doença ou à mortalidade [89-91].

Os custos intangíveis estão relacionados à redução da qualidade de vida e ao sofrimento, entre outros, advindos da doença ou de seu tratamento [89-91].

Os desfechos (também chamados *outcomes*) dizem respeito aos resultados e impactos da intervenção de saúde em questão e podem ser representados em unidades monetárias, clínicas ou humanísticas [89-90].

A **efetividade** é a medida dos desfechos em condições habituais, da prática clínica diária [89, 90], e reflete o benefício clínico da intervenção, que pode ser expressa em unidades monetárias ou unidades clínicas, como por exemplo, anos de vida ganhos, número de eventos de interesse evitados, entre outros [89, 90].

A relação entre custo e desfechos pode ser analisada por meio de quatro tipos de análises. Na análise de custo-minimização, as alternativas não apresentam diferença na efetividade, sendo comparados apenas seus custos. Na análise de custo-benefício, as tecnologias são comparadas com base nos custos e nos desfechos, ambos medidos em unidades monetárias. Na análise de custo-efetividade, terapias alternativas são comparadas com base em seus custos e efetividades, medidas em unidades clínicas. Por fim, na análise de custo utilidade (um subtipo da análise de custo-efetividade), as tecnologias também são comparadas quanto a seus custos, mas suas efetividades são medidas em valores de utilidades (anos de vida ajustados pela qualidade – AVAQ, anos de vida perdidos devido à incapacidade, entre outros) [13, 92].

3.3.2 Análise de Custo-Efetividade: construção do estudo e modelos

As análises de custo-efetividade (ACE) constituem a forma de avaliação econômica mais frequentemente utilizada na área da saúde. São usadas para avaliar as relações entre custos e desfechos clínicos em um contexto de tomada de decisões para alocação de recursos [13, 93]. Neste tipo de análise, são comparados os custos relativos a um desfecho comum que pode diferir em termos de efetividade entre as alternativas [89, 92].

Essas análises compreendem a estimativa dos custos e efeitos da intervenção e de um ou mais comparadores, seguida pelo cálculo da diferença entre custos e efetividades entre duas alternativas. Sendo o foco as diferenças entre as opções, comumente utilizam-se os termos “custo incremental” e “efetividade incremental”. O resultado é apresentado em forma de razão, ou seja, Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI), que representa a divisão da diferença dos custos pela diferença de efetividade e reflete o custo adicional por unidade de efetividade. São comparados diferentes cenários, em que as terapias sob avaliação para um determinado desfecho são comparadas duas a duas [92-94].

Questões relacionadas ao valor incremental das terapias dependem de metodologias explícitas, coerentes e sistematizadas para que se permita a racionalização do uso dos recursos de saúde. Desta maneira, estudos de custo-efetividade surgem como modo de avaliar custos de oportunidade associados aos benefícios de tratamentos que poderiam ter sido obtidos caso o dinheiro tivesse sido empregado na segunda melhor opção [95, 96]. Além disso, por meio das avaliações de custo-efetividade, é possível estimar os custos adicionais relacionados à cada unidade adicional de desfecho [80, 90, 92-94].

Embora sejam bastante utilizados na comparação entre dois ou mais medicamentos (estudos farmacoeconômicos), as ACE também podem ser utilizadas na comparação de procedimentos diagnósticos, de rastreamento, estratégias de modificação de comportamento, ações educativas ou ainda outros tipos de terapia, como as cirurgias [38].

As ACE contam com elementos indispensáveis ao seu desenvolvimento, quais sejam:

A **comparação de alternativas** diz respeito à necessidade de haver pelo menos duas alternativas que são comparadas e descritas detalhadamente. As intervenções envolvem a terapia de interesse comparada com “fazer nada”, o padrão-ouro ou o mais barato [13,90,94].

A **perspectiva** diz respeito ao ponto de vista de quem tem interesse econômico – sociedade, pagadores de serviço de saúde (governo, seguradoras de saúde),

hospital, pacientes, sociedade. A perspectiva afeta a amplitude dos custos e dos desfechos estimados e, consequentemente, os resultados e conclusões da análise [13, 89, 90, 94].

É necessária a **quantificação dos custos** de todos os recursos relevantes, valorados de modo acurado e credível, diferenciando-os em suas categorias [13,89,90,94], bem como a **definição dos benefícios** (desfechos) de interesse, com meios adequados de aferição [13, 89, 90, 94].

Os dados de efetividade podem ser obtidos por meio da literatura, proveniente de revisões sistemáticas ou de estudos primários ou podem envolver a obtenção de dados com base em prontuários de pacientes ou a aplicação de instrumentos para a coleta dos dados necessários [13, 94].

Quando realizadas com base em ensaios clínicos, são coletados dados dos desfechos de interesse relacionados à saúde e, adicionalmente, os custos de tais resultados. Entretanto, existem limitações quanto a este tipo de estudo, sendo a principal relacionada à abrangência dos dados, já que o estudo é conduzido com uma população específica, em um ambiente controlado, podendo haver super- ou subestimação das estimativas [38, 97].

O **horizonte temporal** de uma avaliação econômica diz respeito ao período de tempo em que os custos e os desfechos são analisados [13, 94]. Nos casos em que esse período for superior a 12 meses, é recomendada aplicação de taxas de ajustes ou de desconto [13, 94].

Os **ajustes** são feitos para equiparar aos custos e taxas praticados no período em que a análise é feita, enquanto o **desconto** é feito para os valores de tempo futuro, podendo-se considerar um desconto de 3% ou 5% [13, 94].

Na **análise de sensibilidade** são variados parâmetros de incerteza em intervalos plausíveis, sendo possível verificar a robustez e a estabilidade dos resultados. Parâmetros de incerteza geralmente incluem custos e efetividade [13, 92-94].

As análises econômicas podem ser conduzidas por meio de ensaios clínicos e/ou modelagem [13, 93]. A modelagem envolve o desenvolvimento de um modelo

representativo do cenário da condição a ser avaliada, permitindo a comparação entre diferentes estratégias [13, 93].

Nos modelos de decisão, são empregados modelos analíticos, na comparação sistemática de diferentes opções, auxiliando na escolha da melhor alternativa quando o processo de tomada de decisão é complexo e envolve incertezas quanto a algumas informações [90]. Os modelos podem incluir dados de ensaios clínicos, estudos observacionais e bases de dados nacionais ou de seguradoras. É possível, por meio destes modelos, estabelecer as variáveis que podem afetar esses desfechos, por meio da análise de sensibilidade [90, 93].

A escolha do modelo depende das características da condição de interesse. Pode envolver modelos simples como as árvores de decisão ou mais complexos, como o modelo de probabilidades transicionais de Markov, os modelos de transição dinâmica ou as microssimulações [13]. Os tipos de modelagens econômicas mais comuns são as Árvores de Decisão e os Modelos de Markov [82].

As **Árvores de Decisão** consistem em modelos mais simples em que são representados os problemas clínicos diretamente relacionados a desfechos de curta duração. Seus resultados são apresentados de forma gráfica, semelhantemente a uma árvore, composta por ramos que representam eventos que podem ocorrer no futuro. Este modelo considera probabilidades de ocorrência dos eventos sob investigação e os valores dos desfechos ao final de cada percurso [82, 90, 94].

O fluxo tem início com a seleção dos tratamentos, que podem apresentar desfechos favoráveis ou desfavoráveis, cada um representando um braço do fluxo. Para cada um deles são calculadas as probabilidades de sucesso e fracasso e a soma deve dar 1. Ao final dos ramos, é possível determinar os custos de cada uma das terapias, multiplicando-se as probabilidades dos diferentes ramos [90, 92]. São então calculadas as diferenças entre custos totais associados à cada terapia e entre as probabilidades de ocorrência do desfecho de interesse para o cálculo da RCEI. O resultado final é o custo incremental para cada unidade adicional de eletividade no horizonte temporal considerado [92, 94].

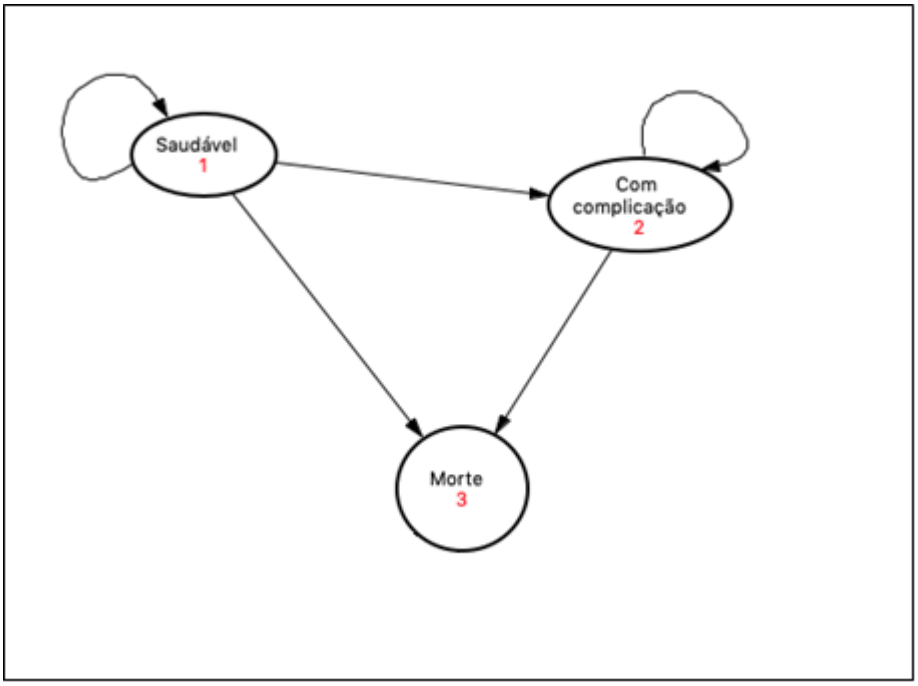
Os **Modelos de Markov** são utilizados para doenças com curso clínico de eventos que se repetem ao longo do tempo, como é o caso do câncer e do infarto [82,90]. É um modelo baseado em estados de saúde finitos mutuamente exclusivos, que representam as possíveis consequências decorrentes do uso das tecnologias em avaliação [13, 93]. Nestes modelos, o tempo e a sequência dos eventos são importantes e refletem um conjunto de transições entre os diferentes estados de saúde em uma série de ciclos [90, 98].

O movimento dos indivíduos entre os estados de saúde é definido por probabilidades de transição, que podem ser constantes ou variáveis ao longo do tempo. O Modelo de Markov não possui memória, o que significa que estas probabilidades dependem apenas do atual estado em que o indivíduo se encontra e não dos estados passados (Pressuposto de Markov). Este fato pode resultar em limitações ao modelo, uma vez que pode não ser capaz de representar a complexidade da condição em estudo [90, 98].

O modelo de Markov envolve alguns passos, quais sejam:

A estruturação do modelo é feita por meio de estados de saúde e das possibilidades de transição entre elas. A relação entre os estados de saúde pode ser representada por meio de um diagrama de transição de Markov, em que os estados de saúde são representados por círculos, dos quais saem setas que representam a direção da transição (Figura 1) [98,99].

Figura 1 – Exemplo de diagrama de Markov com estados de saúde e possibilidades de transição. São Paulo, 2019.



O próximo passo consiste em definir as probabilidades iniciais, sendo necessário descrever a distribuição dos indivíduos entre os estados de saúde no início do ciclo. Posteriormente, devem ser definidas as probabilidades de transição, isto é, as probabilidades de os indivíduos migrarem de um estado de saúde para o outro. Assim como nas árvores de decisão, a somatória das probabilidades deve ser igual a 1 [99].

Nos modelos de Markov, o horizonte temporal é dividido em ciclos de igual duração. Estes ciclos devem estar de acordo com a história natural da doença e dependem também da disponibilidade dos dados para popular o modelo. Posteriormente, deve-se definir uma regra de parada do ciclo, ou seja, até que período de tempo este modelo rodará. Ele pode, por exemplo, rodar até o momento em que todos os indivíduos atinjam um estado absorvente (a partir do qual não é mais possível transitar para nenhum outro estado) ou por um número determinado de ciclos [99].

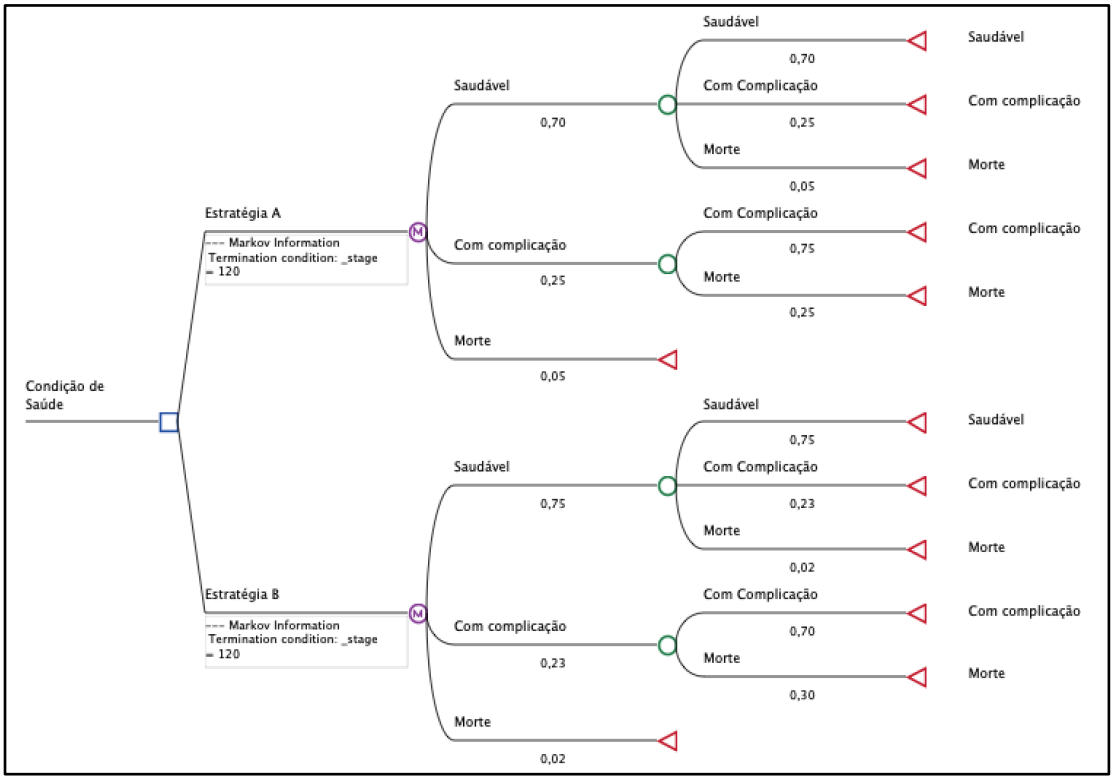
O próximo passo consiste na definição dos desfechos e custos para cada estado de saúde ou associados à cada transição entre os diferentes estados. Em

horizontes temporais superiores a um ano, deve-se levar em conta as preferências de tempo, sendo necessários descontos para custos e desfechos [90, 99].

Finalmente, procede-se à análise dos resultados e à avaliação dos modelos, em que são apresentadas comparações entre as estratégias com relação a seus custos e efetividades, bem como testadas as incertezas inerentes aos parâmetros e ao modelo por meio das análises de sensibilidade [101, 102]. Para tanto, pode-se utilizar valores de disposição a pagar, que se referem a uma estimativa de quanto o se está disposto a pagar para reduzir a chance de um evento de saúde negativo [90].

A representação do modelo é semelhante a uma árvore de decisão: a partir de uma condição de saúde, há um nó de decisão, que representa o ponto a partir do qual há uma decisão entre as estratégias em avaliação. Ao final destas, há um nó de Markov, que representa os possíveis estados de saúde em que os indivíduos podem transitar e as probabilidades associadas a essas transições. O círculo verde é um nó de chance, que representa um ponto no qual dois ou mais eventos podem ocorrer. Os ramos terminam com um nó terminal, representado por um triângulo vermelho. Um exemplo da representação gráfica do modelo de Markov pode ser visto na Figura 2.

Figura 2 – Exemplo de representação gráfica do Modelo de Markov. São Paulo, 2019.



Tais técnicas têm sido amplamente utilizadas nas ACE, mas, independentemente do tipo de análise utilizada, deve-se observar que elas são apenas parte do processo de tomada de decisão. Para interpretar os resultados de análises de custo-efetividade também é necessário levar em consideração a população estudada, os custos e desfechos mensurados, a adequação de sua aferição e o cenário econômico, devido a alta especificidade dos dados utilizados [91], além das considerações éticas, políticas e legais [3, 10].

Uma limitação dos estudos de custo-efetividade é que apenas uma medida de efetividade pode ser relacionada ao custo das intervenções, isto é, apenas um desfecho pode ser avaliado por análise realizada. Além disso, as ACE permitem a identificação da alternativa menos onerosa para atingir o desfecho de interesse, embora não determinem, com certeza, se valem os custos gerados. Entretanto, fornecem subsídios para decidir entre tratamentos similares para um desagravo de saúde específico [38, 90].

No que tange à ACE dos medicamentos usados no tratamento de metástase óssea, existem estudos que compararam o denosumabe ao ácido zoledrônico, considerando a perspectiva do pagador de serviços de saúde nos Estados Unidos [102-106]. Nenhum estudo comparou o denosumabe ao pamidronato em termos de custo-efetividade. Também não foram localizados estudos brasileiros que tenham comparado qualquer estratégia disponível para o tratamento de metástases ósseas sob a perspectiva do SUS.

Em revisão sistemática, cujo objetivo foi avaliar estudos econômicos que compararam bisfosfonatos ao denosumabe, observou-se que, embora existam estudos de custo-efetividade que compararam o ácido zoledrônico ao denosumabe, as evidências apontaram que os bisfosfonatos constituíram a estratégia custo-efetiva na maior parte dos estudos. Entretanto, quando foram considerados valores de disposição a pagar mais elevados, o denosumabe se tornou a melhor estratégia em termos de custo-efetividade. Embora, de fato, o denosumabe apresente benefícios em relação ao ácido zoledrônico, seu custo ainda é extremamente elevado, o que pode torná-lo não custo-efetivo dependendo das condições socioeconômicas locais. Destaca-se que todos os estudos incluídos utilizaram o modelo de Markov para avaliar a relação entre custo e efetividade dos medicamentos. Entretanto, os estados de

saúde que compuseram os modelos e categorias de custo e desfechos de efetividade variaram entre os estudos, o que pode ter contribuído para os resultados encontrados. Ademais, a totalidade dos estudos foi financiada pela indústria farmacêutica – fato que pode ter contribuído para conclusões favoráveis acerca do próprio produto [107].

3.3.3 Análises de Impacto Orçamentário

Mais recentemente, alguns autores e agências de ATS em países da Europa, da Oceania, da América do Norte e do Brasil têm recomendado o desenvolvimento de análises de impacto orçamentário – AIO (*Budget Impact Analysis* – BIA) em paralelo aos estudos econômicos de custo-efetividade ou custo-utilidade. O objetivo é informar ao provedor dos serviços de saúde o impacto da introdução da terapia sob investigação a médio prazo [108-109].

As análises de impacto orçamentário diferem das ACE e da ACU pelo fato de compararem os custos considerando dois ou mais cenários diferentes, um consistindo em um misto das intervenções existentes *versus* um cenário contendo apenas a incorporação da nova intervenção. Também é possível incorporar mudanças na população que busca o tratamento e os custos da substituição da terapia usual pela nova [5].

Neste sentido, é necessário não apenas determinar se o tratamento é custo-efetivo, bem como se a sua cobertura é viável do ponto de vista financeiro: uma intervenção pode ser custo-efetiva, mas resultar em acréscimos econômicos significativos, o que tornaria sua cobertura proibitiva [5, 109]. A incorporação de novas tecnologias poderia resultar em gastos vultosos para o governo, em suas diferentes esferas, para benefícios pouco significativos aos pacientes, sendo que o mesmo valor poderia ser alocado de modo mais eficiente dentro do sistema de saúde.

Foram localizados dois estudos de AIO que investigaram a introdução do denosumabe na prevenção de ERE. Um deles foi realizado considerando o cenário da Espanha [110] e o outro, da Áustria, da Suécia e da Suíça [111].

No primeiro estudo, espanhol, os custos anuais com denosumabe foram de €6.382, enquanto que, com ácido zoledrônico foram de €8.071 e €6.817 para as formas referência e genérica. Embora o denosumabe seja mais caro do que o ácido

zoledrônico, os custos relacionados à administração do medicamento são mais caros para o último, considerando as diferenças nas vias de administração, o que acabou por encarecer o tratamento. Considerando a eficácia superior do denosumabe e os custos totais inferiores, os autores concluíram que o uso do denosumabe poderiam resultar em economia para o sistema de saúde em horizonte temporal de três anos [(110)].

No estudo que considerou três países europeus, estimou-se a economia feita com a transição dos pacientes em uso de ácido zoledrônico para denosumabe no período de um ano. Para isso, foram considerados os custos dos medicamentos e de administração em cada um dos três países. Os custos foram de €381,98, €401,18 e de €500,40, para o denosumabe e de €332,65, €459,89 e €481,50, para o ácido zoledrônico na Áustria, na Suécia e na Suíça, respectivamente. Considerando a superioridade do denosumabe em retardar o desenvolvimento de eventos relacionados ao esqueleto, as análises mostraram que a migração para o tratamento com denosumabe poderia representar economia substancial nesses três países [(111)].

Método

4 MÉTODO

4.1 Tipo de Estudo

Trata-se de uma ATS em que se utilizou análise de custo-efetividade de medicamentos usados no tratamento de pacientes com metástase óssea e avaliou-se o impacto orçamentário. Foram contrastados custos e desfechos medidos por unidades clínicas. Adotou-se o modelo de Markov para modelar o tratamento do paciente com metástases ósseas secundárias a tumores sólidos, dado que se trata de uma condição crônica, de modo a refletir a complexidade da doença [(90)].

4.2 Pergunta de pesquisa

Este estudo foi conduzido segundo pergunta estruturada, baseada na estratégia PICO [(112)]. A questão foi modificada para estudos econômicos de acordo com as Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para avaliações econômicas, que sugere a inclusão dos elementos perspectiva e horizonte temporal da análise, resultando em uma pergunta específica e focada para este tipo de avaliação [(13)].

Deste modo, utilizou-se a seguinte pergunta: “Segundo a perspectiva do SUS, o uso do denosumabe é custo-efetivo, quando comparado aos bisfosfonatos (pamidronato e ácido zoledrônico), na prevenção de eventos relacionados ao esqueleto em pacientes com metástases ósseas secundárias a tumores sólidos, considerando um horizonte temporal de dois anos?”.

Assim: **P** (paciente) correspondeu aos pacientes com metástases ósseas secundárias a tumores sólidos; **I** (intervenção), ao denosumabe; **C** (comparador), aos bisfosfonatos – ácido zoledrônico e pamidronato; **O** (*outcome*/ desfecho), à razão custo-efetividade da intervenção em relação ao comparador, no que diz respeito à prevenção de ERE; **H** (horizonte temporal), de 2 anos; e **P** (perspectiva), do Sistema Único de Saúde.

4.3 Perspectiva do estudo

No presente estudo, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde, que representa o âmbito em que são tomadas as decisões de incorporação de tecnologias

em saúde, as quais serão – ou não – financiadas pelo mesmo para a promoção da saúde da população brasileira.

4.4 Horizonte temporal

O horizonte temporal considerado para a verificação dos desfechos de interesse foi de dois anos, que corresponde ao tempo de sobrevida mediano de pacientes com diferentes tipos de tumores sólidos [113-115].

4.5 Coleta de dados

A coleta de dados do presente estudo demandou utilização de diferentes estratégias e fontes de informação, as quais são descritas nos tópicos – custo, efetividade e impacto orçamentário.

4.5.1 Custo

Para compor o custo do tratamento, foram consideradas três categorias de custo: medicamentos, exames laboratoriais e tratamento de ERE (Quadro 2).

Quadro 2 – Descrição das categorias de custo e respectivas fontes de coleta de informações. São Paulo, 2019.

Categorias de custo	Representantes	Fonte
Custos de Medicamentos (CMe)	Custos dos medicamentos de acordo com dose recomendada para tratamento de MO	Painel de Preços em saúde
Custos de Exames laboratoriais e de imagem (CELI)	Custos unitários de exames laboratoriais (hemograma, ureia, creatinina e cálcio séricos) Custos unitários de exames de imagem (radiografias de tórax, coluna, bacia e fêmur)	SIGTAP
Custos de ERE (CERE)	Custos associados ao tratamento de ERE (fratura patológica, cirurgia óssea, radiação óssea e compressão de medula)	SIGTAP

Legenda: ERE, Evento Relacionado ao Esqueleto; MO, Metástase Óssea, SIGTAP, Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS.

Para cada categoria de custo foram utilizadas diferentes fontes de informação e instrumentos para coleta de dados. Os custos, independentemente da categoria,

foram descontados à taxa de 5% ao ano, conforme recomendado por diretrizes de avaliações econômicas nacionais e internacionais [13, 90].

No presente estudo, para cálculo do custo total computou-se a soma da categoria medicamentos, exames (bioquímicos e de imagem) e do tratamento de ERE.

Quando necessária, a conversão do real (BRL) para outras unidades monetárias e vice-versa, foi baseada nas cotações de 08 de junho de 2019, no qual 1 USD = 3,877 BRL e 1 EUR = 4,395 BRL.

4.5.1.1 Custo de medicamentos (CMe)

O custo dos medicamentos foi obtido considerando-se a dose indicada em bula, para um indivíduo adulto, com função renal preservada. Nesta análise, considerou-se apenas o custo de aquisição de cada medicamento, dada a indisponibilidade de dados brasileiros adequados e fidedignos sobre custos de infusão.

Considerou-se que bisfosfonatos pamidronato 90 mg e ácido zoledrônico 4 mg foram administrados, por via IV, no intervalo de 3 a 4 semanas e que denosumabe 120 mg, por via SC, a cada 3-4 semanas. Para este estudo, considerou-se que os medicamentos seriam administrados uma vez por mês, sendo o consumo anual de 12 frascos-ampola/seringas pré-preenchidas/ ano (Quadro 3).

Quadro 3 – Consumo mensal e anual por paciente dos medicamentos para tratamento de metástase óssea. São Paulo, 2019.

Medicamento	Dose	Via de Administração	Uso mensal	Uso Anual
Pamidronato	90 mg a cada 3-4 semanas	IV	01 unidade	12 unidades
Ácido zoledrônico	4 mg a cada 3-4 semanas	IV	01 unidade	12 unidades
Denosumabe	120 mg a cada 3-4 semanas	SC	01 unidade	12 unidades

Legenda: IV, intravenoso, SC, subcutâneo.

Os custos dos medicamentos, de acordo com a dose recomendada para o tratamento de metástase óssea foram coletados segundo instrumento específico (Apêndice B).

O custo dos medicamentos pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe foi estimado de acordo com os preços pagos em compras públicas federais, nos anos de 2018 e 2019. Ambos foram identificados na base Painel de Preços em Saúde, do Ministério da Economia [34]. Deste banco de dados, foram obtidos os valores médios, mínimos e máximos. A partir dos valores médios, foram calculados os custos mensais e anuais dos medicamentos.

Para estimativa de valores monetários mínimos e máximos do denosumabe, que não se apresentava nas tabelas oficiais, utilizou-se uma variação de 25%, conforme análises em estudos prévios [102, 103]. No caso do denosumabe, foi feita aquisição de sua forma referência (XGEVA®, AMGEN Inc, Thousand Oaks, CA), pois inexistem biossimilares deste medicamento atualmente registrados. Os demais medicamentos foram adquiridos em suas formas genéricas.

4.5.1.2 Custo de exames laboratoriais e de imagem (CELI)

O tratamento da metástase óssea requer acompanhamento clínico, com realização de exames laboratoriais – CLab (hemograma, ureia, creatinina, cálcio sérico) e de imagens – CIm (raio x simples de tórax, coluna, quadril, fêmur), os quais são realizados mensalmente. Adicionalmente, recomenda-se a realização de tomografias computadorizadas a cada três meses (coluna torácica, região lombossacra e bacia) [55, 118-118]. Os dados para esta categoria de custo foram extraídos do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [119], segundo instrumentos específicos (Apêndices C e D).

4.5.1.3 Custos de tratamento de ERE (CERE)

As abordagens para o tratamento dos ERE (fratura patológica, radiação óssea, compressão de medula e cirurgia óssea) foram baseadas em informações disponíveis na literatura [48, 55, 73-80].

Tratamentos para compressão de medula, fratura patológica e necessidade de cirurgia óssea ocorrem em âmbito hospitalar. Radiação óssea para paliação de dor ocorre em contexto ambulatorial. No presente estudo, para cálculo do custo do tratamento, considerou-se que o paciente que apresentou qualquer um dos ERE

consumiu os recursos unicamente uma vez. A coleta de dados de custo de tratamento de ERE ocorreu segundo instrumento específico (Apêndice E).

A partir do levantamento bibliográfico acerca do tratamento de ERE, foram localizados os procedimentos correspondentes na tabela SIGTAP e obtidos os custos de cada um deles. Como para cada tipo de ERE poderia haver mais de uma opção de tratamento disponível, foi realizada a média dos custos de cada procedimento para se obter o custo do tratamento de cada ERE. Posteriormente, calculou-se a média dos custos de todas as ERE para se obter o custo combinado do tratamento de todas as complicações.

4.5.2 Efetividade

O desfecho de interesse do presente estudo foi prevenção de ERE. Considerou-se, como ERE, fratura, compressão medular, necessidade de radiação ou cirurgia óssea e compressão de medula. Deste modo, considerou-se efetividade a proporção de indivíduos livres de ERE, medida com base no número de indivíduos sem ERE dividido pelo número total de pacientes tratados com os medicamentos.

$$\text{Efetividade} = \frac{\text{Número de indivíduos livres de ERE no grupo}}{\text{Número total de indivíduos tratados no grupo}} \quad (1)$$

Os ERE, neste cálculo, foram a combinação de pacientes livres de necessidade de radiação ou cirurgia óssea, compressão de medula e fratura patológica.

Por meio de revisão de literatura, foram localizados estudos que tenham comparado denosumabe a pamidronato ou ácido zoledrônico para a prevenção de ERE. Para casos em que não tenham sido localizadas comparações diretas, buscaram-se estudos que tenham realizado comparações indiretas ou que compararam uma das terapias de interesse ao placebo. Foram priorizados ensaios clínicos randomizados, meta-análises indiretas e diretas que incluíram pacientes com metástase óssea que tenham recebido denosumabe, ácido zoledrônico ou pamidronato.

Os dados de efetividade foram coletados a partir dos estudos pivotais [116, 118] e de análise *ad-hoc* [117], que testaram o denosumabe comparado ao ácido zoledrônico para a prevenção de ERE. Outros estudos também foram utilizados para obtenção de dados sobre a eficácia do pamidronato e dados de mortalidade e de múltiplos eventos relacionados ao esqueleto (Quadro 4) [102,103,116-118,120-125].

Quadro 4 – Estudos utilizados para extração de dados de efetividade. São Paulo, 2019.

(continua)

Autor	Medicamento e comparador	Desfecho coletado	Amostra	Valor - Probabilidade
Stopeck et al., 2010 [116]	Denosumabe Ácido zoledrônico	Proporção de pacientes com ERE Mortalidade	Pacientes MO secundárias a câncer de mama	Proporção ERE: AZ: 35%/ Dmab: 30% Mortalidade: AZ:17%/ Dmab: 17%
Fizazi et al., 2011[118]	Denosumabe Ácido zoledrônico	Proporção de pacientes com ERE Mortalidade	Pacientes MO secundárias a câncer de próstata	Proporção ERE: ZA:41%/ Dmab: 36% Mortalidade: ZA: 36,2%/ Dmab: 40,7%
Henry et al., 2013 [117]	Denosumabe Ácido zoledrônico	Proporção de pacientes com ERE Mortalidade	Pacientes MO secundárias a outros tumores sólidos	Proporção ERE: ZA: 47%/ Dmab: 41% Mortalidade: ZA: 39%/ Dmab: 37%
Hortobayagi et al., 1998 [120]	Pamidronato Placebo	Proporção de pacientes com ERE Mortalidade	Pacientes MO secundárias a câncer de mama	Proporção ERE: Pam: 46%/ Pla: 67% Mortalidade: Pam: 20%/ Pla 16%
Lipton et al., 2000 [121]	Pamidronato Placebo	Proporção de pacientes com ERE Mortalidade	Pacientes MO secundárias a câncer de mama	Proporção ERE: Pam: 51%/ Pla: 64% Mortalidade: Pam: 28,2%/ Pla 13,4%
Rosen et al., 2004 [122]	Pamidronato Ácido zoledrônico	Proporção de pacientes com ERE	Pacientes MO secundárias a câncer de mama	Proporção ERE: Pamidronato: 45%/ AZ: 43%

(continuação)

Autor	Medicamento e comparador	Desfecho coletado	Amostra	Valor - Probabilidade
Kohno et al., 2005 (123)	Ácido zoledrônico Placebo	Proporção de pacientes com ERE Mortalidade	Pacientes MO secundárias a câncer de mama	Proporção ERE: AZ: 29,8%/ Pla: 49,6% Mortalidade: AZ: 20%/ Pla 16%
Xie et al., 2010 (102)	Denosumabe Ácido zoledrônico	Risco de múltiplos eventos	Pacientes MO secundárias a câncer de mama	Risco 2 vezes maior
Xie et al., 2011 (103)	Denosumabe Ácido zoledrônico	Risco de múltiplos eventos	Pacientes MO secundárias a câncer de próstata	Risco 2 vezes maior
Sathiakumar et al., 2011 (124)	-	Mortalidade pós ERE	Pacientes MO secundárias a câncer de próstata	1,6 vezes maior
Sathiakumar et al., 2012 (125)	-	Mortalidade pós ERE	Pacientes MO secundárias a câncer de mama	1,5 vezes maior

Legenda: AZ, ácido zoledrônico; Dmab, denosumabe; ERE, evento relacionado ao esqueleto; MO, metástase óssea; Pam, pamidronato; Pla, placebo.

As proporções de pacientes com ERE e de óbitos foram obtidas por meio de análise de proporção do total de indivíduos que tiveram o evento pelo total de pacientes em cada um dos grupos de tratamento de interesse.

Foram extraídas probabilidades anuais de desenvolvimento de ERE e de múltiplos eventos e de mortalidade para cada tratamento, convertidas em taxas de incidência de eventos relacionados. Considerou-se que as taxas seriam constantes ao longo do horizonte temporal. A partir deste dado, foram obtidas as probabilidades mensais, considerando-se a relação exponencial entre taxas e probabilidades.

Para construção da efetividade do presente estudo para cada tratamento as proporções dispostas no Quadro 4 foram convertidas em taxas de incidência de ERE, conforme recomendações da Universidade de York, utilizando fórmulas para a conversão de probabilidade para taxa e de taxa para probabilidade (98).

$$\text{Taxa} = -\,[\ln(1-P)/t] \qquad (2)$$

Em que: ln (1-p) é o logaritmo natural de 1 menos a probabilidade de ter um evento e t é o tempo em que ocorre a observação.

$$\text{Probabilidade} = 1 - \exp[-rt] \qquad (3)$$

Em que: exp[-rt] é a exponencial elevada à multiplicação da taxa pelo tempo, multiplicada por -1.

Por exemplo: em um grupo de indivíduos cuja proporção de ERE foi de 50% em doze meses, utilizando-se a fórmula 1, pode ser obtida a taxa mensal de ERE:

$$\text{Taxa de ERE} = -\,[\ln(1-0{,}5)/12]$$

$$\text{Taxa de ERE} = -\,[\ln(0{,}5)/12]$$

$$\text{Taxa de ERE} = -\,[-0{,}693/12]$$

$$\text{Taxa de ERE} = -\,[-0{,}058]$$

$$\text{Taxa de ERE} = 0{,}058$$

A partir da taxa mensal de ERE, pode ser calculada a probabilidade mensal de ERE, utilizando-se a fórmula 2:

$$\text{Probabilidade de ERE} = 1 - \exp[-rt]$$

$$\text{Probabilidade de ERE} = 1 - \exp[-0{,}058*1]$$

$$\text{Probabilidade de ERE} = 1 - \exp[-0{,}058]$$

$$\text{Probabilidade de ERE} = 1 - 0{,}944$$

$$\text{Probabilidade de ERE} = 0{,}056$$

O instrumento para coleta de dados de efetividade contemplou as taxas e as probabilidades de ERE e de morte e a probabilidade de múltiplos eventos (Apêndice F).

4.5.3 Impacto Orçamentário

Para o cálculo do impacto orçamentário, foi necessária coleta de dados para estimar a população elegível para cada tipo de tratamento. Deste modo, foram consultadas estimativas populacionais do IBGE e utilizados dados da literatura sobre a frequência de câncer, de metástases ósseas e de refratariedade aos bisfosfonatos para realizar este cálculo [29, 126-130].

Os dados coletados relativos à estimativa da população para o cálculo do impacto orçamentário foram coletados em instrumento específico (Apêndice G).

4.6 Modelo Econômico

A análise de custo-efetividade foi feita por meio do programa TreeAge Pro 2018®.

A análise de custo-efetividade foi feita utilizando-se o modelo de Markov. Considerando-se as diferenças nas indicações de tratamento para determinados tipos de câncer, foram construídos dois modelos: 1) Modelo para câncer de mama, em que foram comparados denosumabe, ácido zoledrônico e pamidronato; e 2) Modelo para tumores sólidos, que comparou a relação custo-efetividade do denosumabe e do ácido zoledrônico.

Para a construção do modelo foram seguidas as etapas, a saber:

4.6.1 Definição dos estados de saúde

No presente estudo, foram considerados quatro estados de saúde em que um indivíduo com metástases ósseas secundárias a tumores sólidos pode transitar: Presença de ERE (ERE +); Nova ERE – Múltiplo evento (ERE ++); Ausência de ERE (ERE-); e Morte (Morte).

4.6.2 Transições

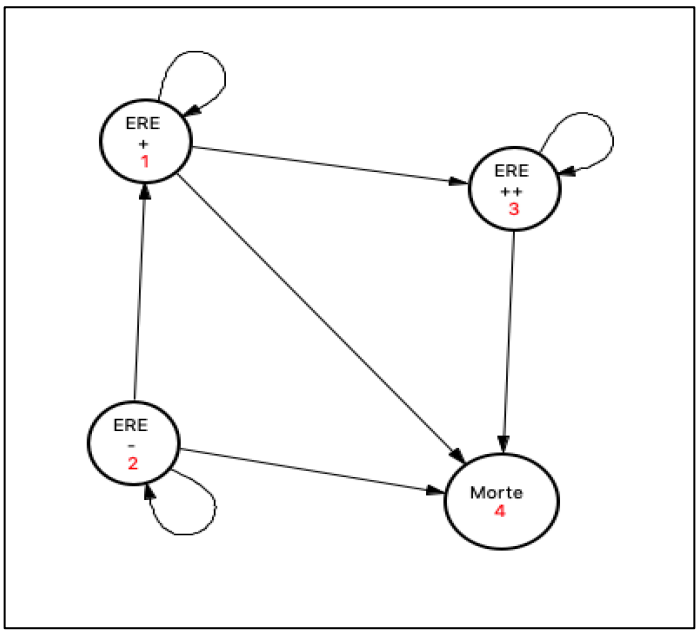
Para cada modelo, foi desenhada uma árvore representativa do modelo de Markov, em que, identificada a metástase óssea, deve-se optar por um dos tratamentos disponíveis. A partir do tratamento, os pacientes podem transitar entre os quatro estados de saúde.

Os modelos tiveram início com pacientes com metástase óssea secundária a tumores sólidos e sem ERE e que poderiam receber um dos três medicamentos em investigação: pamidronato, ácido zoledrônico ou denosumabe. A partir deste ponto, os pacientes podem transitar entre os estados de saúde que, no presente estudo, foram considerados irreversíveis, isto é, uma vez que houve transição de um estado de saúde para o outro, o indivíduo não pode retornar ao estado anterior.

Caso um paciente tenha apresentado mais de um ERE em um intervalo de pelo menos 21 dias, considerou-se que ele teve múltiplos eventos. Pode envolver a ocorrência de dois eventos do mesmo tipo ou eventos diferentes [116-118]. Morte foi considerada um estado absorvente, a partir do qual não haveria transição para qualquer outro estado.

A possibilidades de transição entre os estados de saúde foram ilustradas em um Diagrama de Markov (Figura 3).

Figura 3 – Diagrama de Markov dos modelos de metástase óssea. São Paulo, 2019.



4.6.3 Determinação da duração e no número de ciclos

O modelo foi composto por ciclos mensais, por período máximo de dois anos, com autocorreções de meio ciclo, levando em consideração que, no mundo real, os

pacientes transitam entre os ciclos de fora contínua, e não ao final de um ciclo, podendo ocorrer superestimação de custos e benefícios[90]. Nos modelos utilizados, os *inputs* consistiram nas probabilidades mensais de transição e custos mensais associados a cada estado de saúde.

4.6.4 Estimativa das probabilidades de transição

As probabilidades de transição foram obtidas por meio de dados da literatura, conforme descrito na seção 4.5.2. Efetividade.

4.6.5 Cálculo dos custos e dos desfechos

Os custos foram calculados conforme seção 4.5.1. Custos, tendo sido baseados em bases de dados nacionais. Tanto custos quanto desfechos foram descontados à taxa de 5% ao ano, conforme recomendações nacionais e internacionais [13, 90].

4.6.6 Análise de custo-efetividade

Para cada medicamento, foi calculada a razão custo-efetividade (C/E) para cada medicamento, em ambas as comparações. Neste caso, considerou-se como medida de efetividade a proporção de indivíduos livres de ERE em um mês, em cada grupo de tratamento, conforme Equação 1.

A relação entre os custos e a efetividade dos medicamentos foi avaliada por meio da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), dada pela diferença entre os custos dividida pela diferença de efetividade das estratégias, duas a duas, segundo a fórmula [13,90]:

$$\text{RCEI} = \frac{\text{Custo estratégia 2} - \text{Custo estratégia 1}}{\text{Efetividade estratégia 2} - \text{Efetividade estratégia 1}} \quad (4)$$

Os valores de RCEI foram obtidos a partir dos dados utilizados nos modelos de Markov, construídos de acordo com o tipo de câncer, para o horizonte temporal de dois anos.

4.6.7 Análise de sensibilidade

Com o objetivo de testar a robustez do modelo, foram conduzidas análises de sensibilidade determinística e probabilística, por meio da variação de parâmetros de incerteza gerados pelas suposições sobre custos e probabilidades de desenvolver ERE para cada medicamento. Foram variados os custos de medicamentos, utilizando-se os preços máximo e mínimo pagos em compras federais de pamidronato e ácido zoledrônico (Quadro 3).

Também foram variados os custos de tratamento de ERE, considerando-se os custos máximos e mínimos identificados a partir dos custos dos procedimentos fornecidos pela tabela SIGTAP.

Os valores de probabilidade de desenvolver ERE associada a cada medicamento foram variados em 25%, de acordo com o utilizado em estudos prévios [102, 103].

Na análise de sensibilidade probabilística, conduzida por meio da simulação de Monte Carlo, foram atribuídas distribuições para os parâmetros do modelo, com o objetivo de avaliar as incertezas inerentes às estimativas. Nesta abordagem, os parâmetros são considerados variáveis aleatórias que podem assumir valores em um intervalo de acordo com um determinado tipo de distribuição [100, 101].

No presente estudo, foram consideradas variações acerca do custo dos medicamentos. Custo é uma variável contínua e somente assume valores positivos. Deste modo, pode ser atribuída distribuição gama para representar a incerteza nos custos. Para isso, foram utilizadas as médias e os desvios-padrão dos custos de cada medicamento para a atribuição da distribuição gama [101]. Na simulação de Monte Carlo, foram feitas 1000 simulações com o intuito de verificar os efeitos das incertezas aleatórias nos parâmetros de custo e, consequentemente, nas estimativas de custo-efetividade.

4.6.8 Análise de Impacto Orçamentário

Para a análise de impacto orçamentário, considerando a possível incorporação do denosumabe entre o rol de medicamentos fornecidos pelo SUS, foram avaliados cinco cenários, com diferentes participações dos três medicamentos, considerando-se período de 5 anos, conforme recomendado na Diretriz de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde (Quadro 5) [131].

Quadro 5 – Cenários explorados na análise de impacto orçamentário. São Paulo, 2019.

Cenário	Medicamento	Descrição do cenário
1	Pamidronato e ácido zoledrônico	- Pacientes com câncer de mama e de pulmão com tratamento baseado no uso de pamidronato 90 mg IV, a cada 3-4 semanas; - Pacientes com câncer de próstata tratados com ácido zoledrônico 4 mg IV, a cada 3-4 semanas.
2	Ácido zoledrônico	- Todos os pacientes tratados com ácido zoledrônico 4mg IV a cada 3-4 semanas.
3	Denosumabe	- Todos os pacientes tratados com denosumabe 120 mg SC a cada 3-4 semanas.
4	Pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe	- Pacientes com câncer de mama e de pulmão com tratamento baseado no uso de pamidronato 90 mg IV, a cada 3-4 semanas; - Pacientes com câncer de próstata tratados com ácido zoledrônico 4 mg IV, a cada 3-4 semanas; - Pacientes refratários ao uso de bisfosfonatos teriam troca de medicamento, com uso de denosumabe 120 mg SC a cada 3-4 semanas.
5	Ácido zoledrônico e denosumabe	- Pacientes com qualquer tipo de tumor sólido teriam tratamento baseado em ácido zoledrônico 4 mg IV, a cada 3-4 semanas; - Pacientes refratários ao uso de bisfosfonatos teriam troca de medicamento, com uso de denosumabe 120 mg SC a cada 3-4 semanas.

Legenda: IV, intravenoso; SC, subcutâneo.

Para cada cenário considerado, foram multiplicadas as populações estimadas em uso de cada medicamento por seus respectivos custos. Foram calculados os custos para cada ano e, posteriormente, os custos foram somados para fornecer o dado de impacto orçamentário ao longo de cinco anos. Para que pudesse ser conduzido, foram utilizados alguns pressupostos, a saber:

Os cálculos do impacto orçamentário foram feitos a partir do ano de 2018, a partir do qual estavam disponíveis informações de prevalência da população para tipos de câncer considerados no estudo. A partir do ano de 2018, foram calculados os novos casos de câncer, com base nos dados de incidência para os anos de 2018-2019. Para cada ano subsequente a 2018, foi calculado o número de casos de óbito com base nos dados da Estimativa 2018 do INCA. Deste modo, para cada ano, o número de indivíduos com cada tipo de câncer foi o número de indivíduos com câncer no ano anterior + número de casos novos – número de óbitos.

Com base na proporção de indivíduos que desenvolvem metástase óssea descritas na literatura, foi estimada a população elegível para tratamento com agentes alvo-específicos para prevenção de complicações esqueléticas.

Nestas análises, não foram consideradas as taxas de difusão da tecnologia no sistema de saúde ou de participação de mercado, considerando a indisponibilidade destes dados. Entretanto, com base em dados da literatura [128-130], foi estimado o número de casos que não respondem ao tratamento com bisfosfonatos, isto é, aqueles que, apesar da terapia, apresentaram ERE. Estes pacientes foram então considerados elegíveis para tratamento com denosumabe, havendo troca de tratamento.

Ademais, foram realizadas análises de sensibilidade considerando os intervalos de prevalência de metástases ósseas e das taxas de resposta aos bisfosfonatos.

Resultados

5 RESULTADOS

A apresentação dos resultados foi realizada de acordo com a estrutura descrita no método, ou seja, custos, efetividade e modelo econômico: custo-efetividade, Modelo de Markov e análise de impacto orçamentário.

5.1 Custos

5.1.1 Custos de Medicamentos (CMe)

A Tabela 1 aponta que, na categoria medicamentos, sobressaiu o custo médio do denosumabe (R$ 1.124,03). Entre os bisfosfonatos o pamidronato foi o mais oneroso, sendo seu custo unitário de R$ 64,07.

Tabela 1 – Custos de medicamentos para o tratamento de metástases ósseas. São Paulo, 2019.

Medicamento	Valor Mínimo (R$)	Valor Médio (R$)	Valor Máximo (R$)	Custo Mensal (R$)	Custo anual (R$)
Pamidronato	25,00	64,07	498,20	64,07	768,84
Ácido Zoledrônico	25,20	47,26	183,81	47,26	567,12
Denosumabe	843,02	1.124,03	1.405,03	1.124,03	13.488,36

Na Tabela 2, estão apresentados os custos dos medicamentos em reais, dólares e euros.

Tabela 2 – Custos médios dos medicamentos em reais, dólares e euros. São Paulo, 2019.

Medicamento	Real (BRL)	Dólar (USD)	Euro (EUR)
Pamidronato	64,07	6,52	4,58
Ácido Zoledrônico	47,26	12,19	10,75
Denosumabe	1.124,03	289,90	255,73

5.1.2 Custos de exames laboratoriais e de imagem (CELI)

Nas Tabelas 3 e 4, observa-se que os custos dos exames laboratoriais e de imagem totalizaram, respectivamente, R$ 9,66 e R$ 45,20 por paciente/mês. Os exames de imagem mensais corresponderam às radiografias simples. No presente estudo, considerou-se que as tomografias computadorizadas (TC) foram realizadas a cada três meses, o que corresponde à média de R$ 108,83 por paciente/mês.

Tabela 3 – Custo unitário e mensal de exames laboratoriais segundo Tabela SIGTAP. São Paulo, 2019.

Exame	Procedimento SIGTAP	SIGTAP unitário (R$)	Custo mensal (R$)	Custo anual (R$)
Cálcio Sérico	Dosagem de cálcio	1,85	1,85	22,20
Ureia Sérica	Dosagem de ureia	1,85	1,85	22,20
Creatinina Sérica	Dosagem de creatinina	1,85	1,85	22,20
Hemograma	Hemograma completo	4,11	4,11	49,32
		Total:	9,66	115,92

Tabela 4 – Custos unitário, mensal, anual de exames de imagem segundo Tabela SIGTAP. São Paulo, 2019. (continua)

Exame	Procedimento SIGTAP	SIGTAP unitário (R$)	Custo mensal (R$)	Custo anual (R$)
Radiografias	Radiografia de coluna lombo-sacra	10,96	10,96	131,52
	Radiografia de coluna tóraco-lombar	9,73	9,73	116,76
	Radiografia de região sacro-coccígea	7,80	7,80	93,60
	Radiografia de bacia	7,77	7,77	93,24
	Radiografia de coxa	8,94	8,94	107,28
		Custo total:	45,20	542,40

(continuação)

Exame	Procedimento SIGTAP	SIGTAP unitário (R$)	Custo mensal (R$)	Custo anual (R$)
Tomografia Computadorizada	Tomografia computadorizada de pelve / bacia / abdome inferior	138,63	46,21	554,52
	Tomografia computadorizada de coluna lombo-sacra com ou sem contraste	101,10	33,70	404,40
	Tomografia computadorizada de coluna torácica com ou sem contraste	86,76	28,92	347,04
		Custo Total:	108,83	1.305,96

5.1.3 Custos totais do tratamento de metástases ósseas sem complicações

A terapia mais onerosa foi a baseada no uso do denosumabe, cujo custo total mensal foi de R$ 1.287,72 por paciente. A mais barata foi a baseada na administração de ácido zoledrônico, que totalizou R$ 210,95 por paciente/ mês (Tabela 5).

Todos os pacientes foram submetidos a exames de imagem e laboratoriais como parte do monitoramento da terapia. Deste modo, as diferenças totais observadas nos custos do tratamento de metástases ósseas se deveram apenas ao custo dos medicamentos.

Tabela 5. Custos totais mensais e anuais do tratamento de metástases ósseas sem complicações por medicamento. São Paulo, 2019.

Medicamento	CMe	CELI (Clab + Cim)	Total mensal	Total anual
Pamidronato	R$ 64,07	R$ 163,69	R$ 227,76	R$ 2.733.12
Ácido Zoledrônico	R$ 47,26	R$ 163,69	R$ 210,95	R$ 2.531,40
Denosumabe	R$ 1.124,03	R$ 163,69	R$ 1.287,72	R$15.452,64

5.1.4 Custos do tratamento de ERE

Necessidade de radiação óssea para alívio de dor foi o tratamento menos oneroso, sendo seu custo total de R$1.729,00. O tratamento mais caro foi o de fratura patológica de vértebra, com comprometimento medular, cujo custo médio foi de R$ 4.837,69 e incluiu procedimento cirúrgico e radiação. A média do custo de tratamento de ERE, representada pela média dos custos de todos os tipos de ERE foi de R$ 3.493,57 (Tabela 6).

Tabela 6 – Custos dos tratamentos de eventos relacionados ao esqueleto, segundo SIGTAP. São Paulo, 2019.

(continua)

Tratamento	Procedimento SIGTAP	Valor por APAC (R$)
	Compressão de Medula	
Descompressão	Descompressão da junção crânio-cervical via transoral / retrofaríngea	1.783,10
	Descompressão óssea na junção crânio-cervical via posterior	1.365,63
	Descompressão óssea na junção crânio-cervical via posterior c/ duroplastia	1.444,26
	Custo médio	1.530,99
Radiação	Radioterapia de plasmocitoma / mieloma / metástases em outras localizações	1.729,00
	Custo total	**3.259,99**
	Fratura de coluna com comprometimento medular	
Tratamento clínico pré-cirurgia	Tratamento de fratura da coluna vertebral c/ lesão da medula espinhal	298,42
Tratamento cirúrgico	Ressecção de tumor ósseo com substituição (endoprótese) ou com reconstrução e fixação em oncologia	3.059,29
	Ressecção de tumor ósseo c/ substituição (endoprótese)	2.561,24
	Custo médio	2.810,27
Radioterapia	Radioterapia de plasmocitoma / mieloma / metástases em outras localizações	1.729,00
	Custo total	**4.837,69**

(continuação)

Tratamento	Procedimento SIGTAP	Valor por APAC (R$)
	Necessidade de radiação óssea	
Radioterapia	Radioterapia de plasmocitoma/ mieloma/ metástases em outras localizações	1.729,00
	Custo total	**1.729,00**
Cirurgia óssea (considerar as preventivas + fratura patológica cirúrgica)		
Tratamento Cirúrgico	Artroplastia de quadril (não convencional)	1.635,27
	Ressecção de tumor ósseo com substituição (endoprótese) ou com reconstrução e fixação em oncologia	3.059,29
	Ressecção de tumor ósseo c/ substituição (endoprótese)	2.561,24
	Custo médio	2.418,60
Radioterapia	Radioterapia de plasmocitoma/ mieloma/ metástases em outras localizações	1.729,00
	Custo total	**4.147,60**
	Custo médio do tratamento de ERE	**3.493,57**

5.1.5 Custos totais do tratamento de metástase ósseas com complicações

Para pacientes que apresentaram ERE, o custo mensal total do tratamento de metástases ósseas correspondeu aos custos dos medicamentos, dos exames laboratoriais e de imagem e ao custo do tratamento de ERE de acordo com as probabilidades de sucesso associadas a cada medicamento. Deste modo, as diferenças totais observadas nos custos do tratamento de metástases ósseas se deveram apenas aos custos dos medicamentos e do tratamento das ERE.

5.1.5.1 Câncer de mama

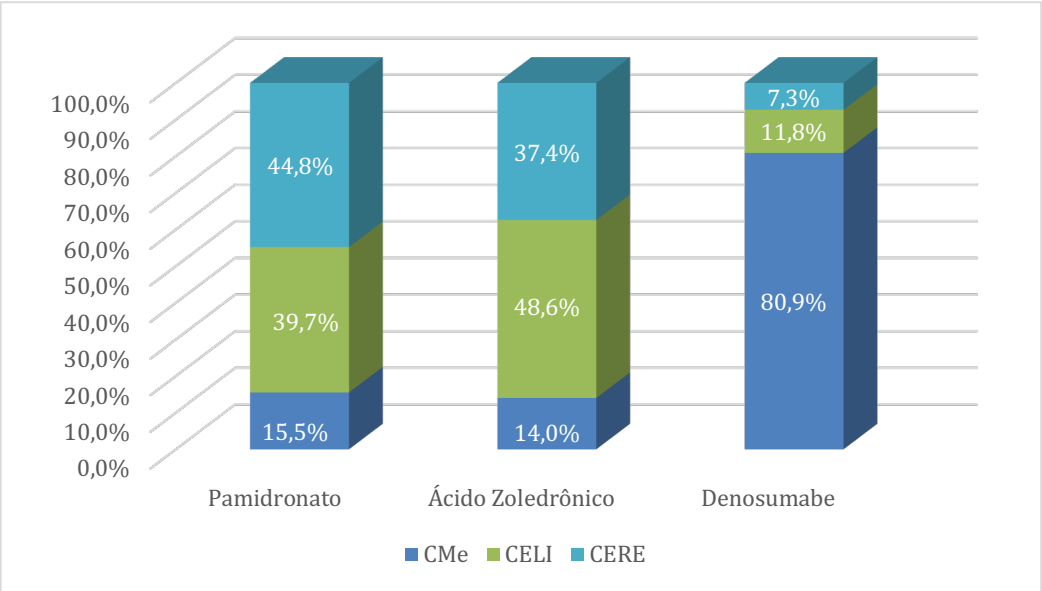
Para um paciente que tivesse apresentado um ERE, o tratamento com denosumabe foi o mais oneroso, com custo total de R$ 1.387,24 por paciente/mês. Em contrapartida, o ácido zoledrônico foi o menos oneroso, totalizando R$ 334,24 por paciente/mês (Tabela 7).

Tabela 7 – Custos totais mensais e anuais do tratamento de metástases ósseas secundárias a câncer de mama com complicações por medicamento. São Paulo, 2019.

Medicamento	CMe (R$)	CELI (Clab + Cim) (R$)	CERE (R$)	Total Mensal (R$)	Total Anual (R$)
Pamidronato	64,07	163,69	185,13	412,89	4.954,68
Ácido Zoledrônico	47,26	163,69	125,76	336,71	4.040,52
Denosumabe	1.124,03	163,69	101,31	1.389,03	16.646,88

Observou-se que as proporções que cada categoria de custo representaram no total destoaram entre as categorias. Para o pamidronato, a categoria que teve maior impacto sobre os custos totais foi o custo do tratamento de ERE (44,8% do total) e a que teve menor impacto, o custo do medicamento (15,5% do total). Para o ácido zoledrônico, o custo dos exames laboratoriais e de imagem foi o mais oneroso dentre as três categorias, seguido pelo de tratamento de ERE (48,6% e 37,4% do total, respectivamente). Para o denosumabe, a categoria que teve maior impacto sobre os custos totais foi a de custo do medicamento, representando 80,9% do total. O custo de tratamento de ERE representou apenas 7,3% do total (Figura 4).

Figura 4 – Custos totais do tratamento de metástase óssea secundária a câncer de mama com ERE e respectivas proporções das categorias de custos. São Paulo, 2019.



5.1.5.2 Outros tumores sólidos

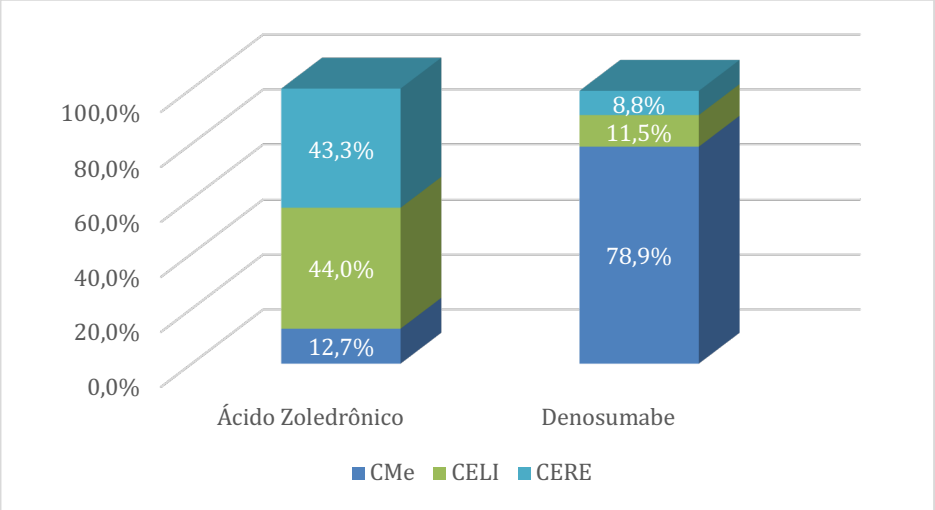
Para um paciente que tivesse apresentado um ERE, o tratamento com denosumabe foi o mais oneroso, com custo total de R$ 1.412,20 por paciente/mês. Em contrapartida, o ácido zoledrônico foi o menos oneroso, totalizando R$ 368,55 por paciente/mês (Tabela 8).

Tabela 8 – Custos totais mensais e anuais do tratamento de metástases ósseas secundárias a outros tumores sólidos com complicações por medicamento. São Paulo, 2019.

Medicamento	CMe (R$)	CELI (Clab + Cim) (R$)	CERE (R$)	Total Mensal (R$)	Total Anual (R$)
Ácido Zoledrônico	47,26	163,69	160,70	371,65	4.459,80
Denosumabe	1.124,03	163,69	136,25	1.423,97	17.087,64

Para o ácido zoledrônico, as categorias de custo de tratamento de ERE e de exames laboratoriais e de imagem representaram proporções de 43,3% e 44,0%, respectivamente, dos custos totais. Já no caso do denosumabe, o custo do medicamento foi o que apresentou maior impacto sobre os custos, de 78,9% (Figura 5).

Figura 5 – Custos totais do tratamento de metástase óssea secundária a câncer de mama com ERE e respectivas proporções das categorias de custos. São Paulo, 2019.



5.2 Efetividade

Dentre os pacientes com câncer de mama, observou-se que o denosumabe teve maior efetividade quando comparada ao pamidronato e ao ácido zoledrônico, de 70% contra 52,2% e 64,3%, respectivamente (Tabela 9). Na análise que incluiu pacientes com tumores sólidos, o denosumabe também teve efetividade superior, de 62% *versus* 56% com ácido zoledrônico (Tabela 10).

Tabela 9 – Probabilidades de transição para cada estado de saúde existente no modelo de câncer de mama, por medicamento. São Paulo, 2019.

Medicamento	Proporção de pacientes livres de ERE	Taxa mensal de ERE	Probabilidade mensal de ERE	Probabilidade mensal de múltiplos eventos	Taxa mensal de morte	Probabilidade mensal de morte	Probabilidade de morte após ERE
Denosumabe	70%	3,0	2,9%	5,9%	1,5	1,5%	2,3%
Ácido zoledrônico	64,3%	3,6	3,6%	7,1%	1,5	1,5%	2,3%
Pamidronato	52,2%	5,4	5,3%	10,6%	1,7	1,7%	2,6%

Tabela 10 – Probabilidades de transição para cada estado de saúde existente no modelo de tumores sólidos, por medicamento. São Paulo, 2019.

Medicamento	Proporção de pacientes livres de ERE	Taxa mensal de ERE	Probabilidade mensal de ERE	Probabilidade mensal de múltiplos eventos	Taxa mensal de morte	Probabilidade mensal de morte	Probabilidade de morte após ERE
Denosumabe	62%	4,0	3,9%	7,9%	1,2	1,2%	1,9%
Ácido zoledrônico	56%	4,7	4,6%	9,3%	1,2	1,2%	1,9%

5.3 Análise de Custo-Efetividade

Para ambas as análises, que incluíram pacientes com câncer de mama e com outros tumores sólidos, observou-se que a melhor relação custo-efetividade foi a do ácido zoledrônico (RCE = R$ 4.096,23 e R$5.538,75 por ERE evitada, respectivamente), o que significa que ele apresentou menor custo por ERE evitada. Em contrapartida, o denosumabe foi o medicamento que apresentou a pior relação custo-efetividade, com RCE de R$ 14.560,06 e R$ 18.469,13 por ERE evitada, respectivamente (Tabela 11).

Tabela 11 – Relação custo-efetividade dos medicamentos para o tratamento de metástases ósseas. São Paulo, 2019.

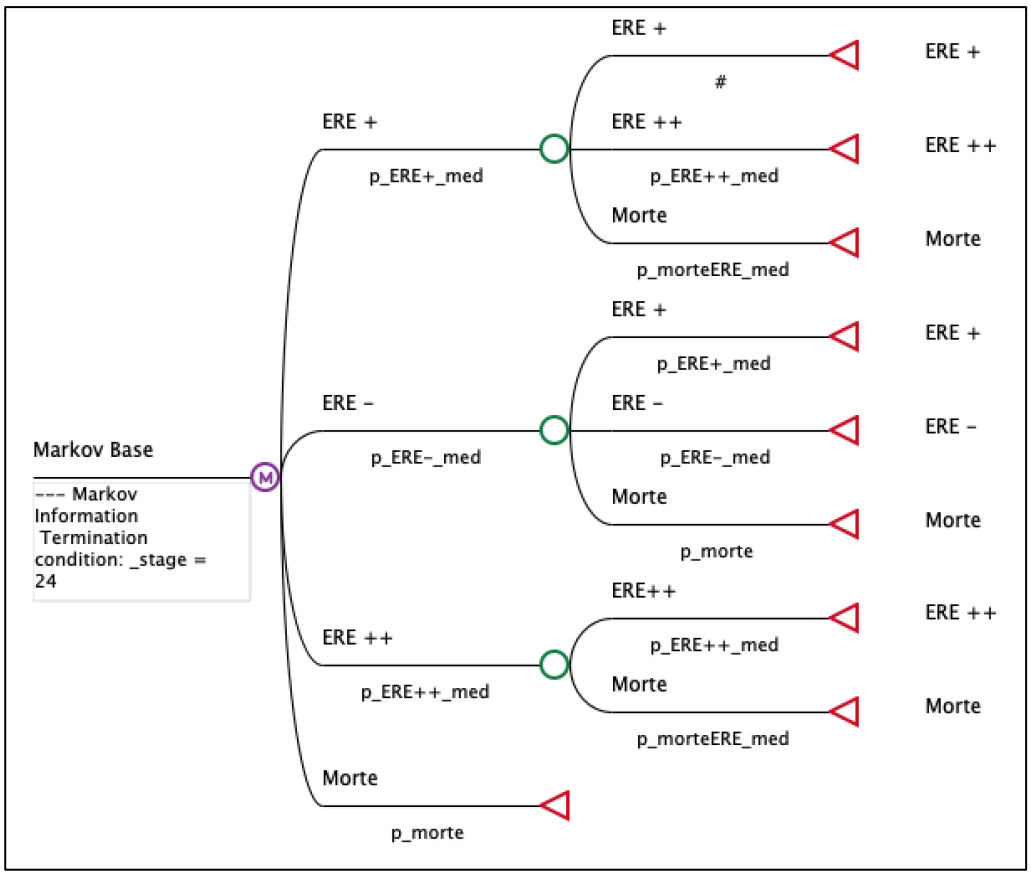
Medicamento	Custo	Efetividade	Custo-Efetividade
Câncer de Mama			
Pamidronato	R$ 412,89	0,0596	6.927,68
Ácido Zoledrônico	R$ 336,71	0,0822	4.096,23
Denosumabe	R$ 1.389,03	0,0954	14.560,06
Outros Tumores Sólidos			
Ácido Zoledrônico	R$ 371,65	0,0671	5.538,75
Denosumabe	R$ 1.423,97	0,0771	18.469,13

5.4 Modelo de Markov

Foram construídos dois modelos, considerando-se a diferença entre os tratamentos para os cânceres de mama e outros tumores sólidos. Nestes modelos, foram considerados quatro possibilidades de transição entre estados de saúde: desenvolver ERE (ERE +), não desenvolver ERE (ERE -), desenvolver um novo ERE (ERE ++) ou falecer (Morte). A Figura 5 representa o nó de Markov com as possibilidades de transição para os diferentes estados de saúde para os medicamentos utilizados no tratamento de metástases ósseas. Na figura 6, foi

apresentado um exemplo do nó de Markov que foi associado aos custos e probabilidades de cada medicamento.

Figura 6 – Nó de Markov para cada estratégia para tratamento de metástase óssea. São Paulo, 2019.



Os resultados de cada modelo foram apresentados separadamente nas próximas seções.

5.4.1 Câncer de Mama

O modelo foi apresentado em partes, de acordo com o medicamento utilizado para o tratamento das metástases ósseas. Na análise das Figuras 7, 8 e 9, que representam os nós de Markov com os valores de custo e efetividade para cada tratamento, observou-se que o pamidronato foi a estratégia custo-efetiva, com custo total de R$ 24.769,11 e efetividade total de 18,26. Em contraste, o denosumabe foi a

opção com pior custo-efetividade, com custo total de R$ 67.152,23 e efetividade de 21,46.

Figura 7 – Nó de Markov para o tratamento com denosumabe no modelo para câncer de mama (1/3). São Paulo, 2019.

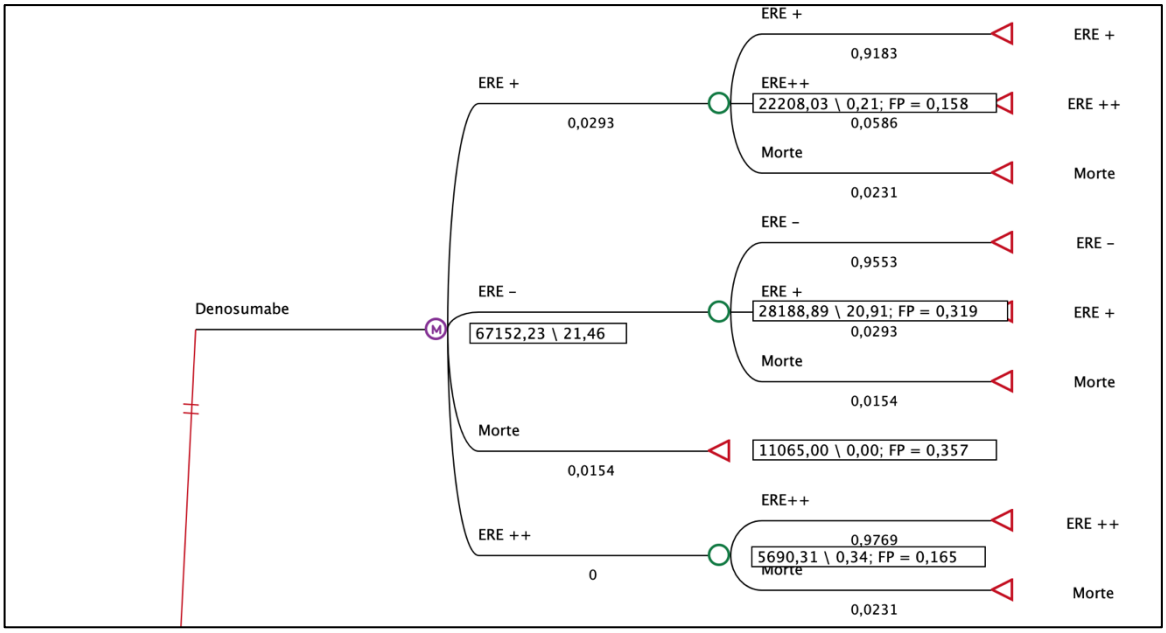


Figura 8 – Nó de Markov para o tratamento com ácido zoledrônico no modelo para câncer de mama (2/3). São Paulo, 2019.

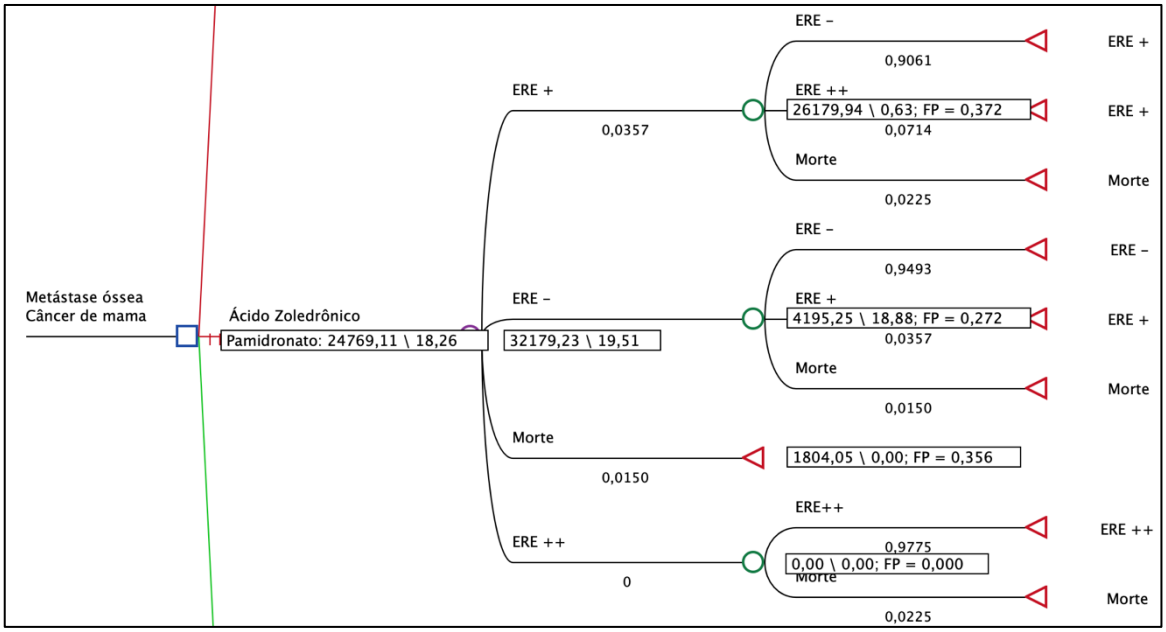
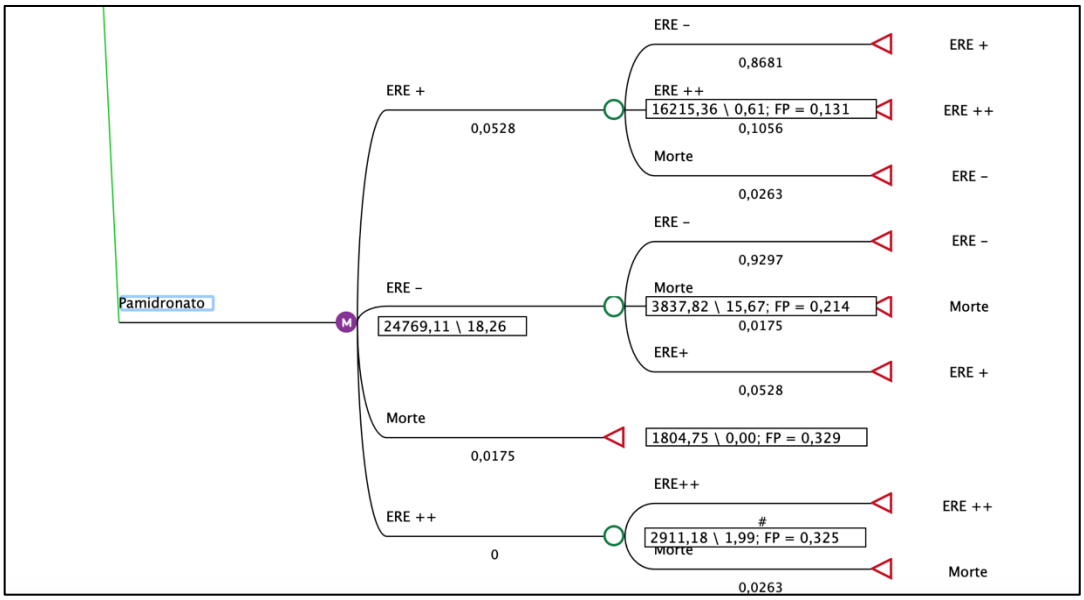


Figura 9 – Nó de Markov para o tratamento com pamidronato no modelo para câncer de mama (3/3). São Paulo, 2019.



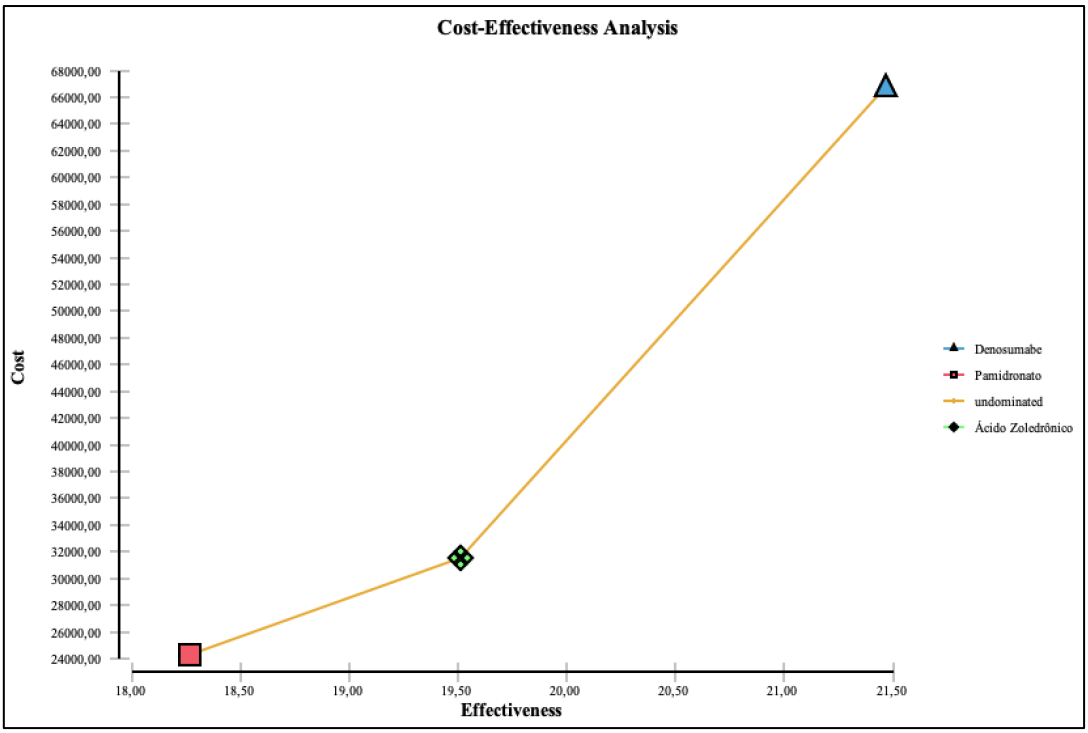
Comparando o ácido zoledrônico ao pamidronato, observou-se que o primeiro teve efetividade incremental de 1,25 e custo incremental de R$ 7.2410,12, resultando em uma RCEI de R$ 5935,60 por ERE evitada. O denosumabe apresentou efetividade incremental de 1,95 e custo incremental de R$ 34.973,00 em relação ao pamidronato, resultando em RCEI de R$ 17.929,09 por ERE evitada (Tabela 12).

Tabela 12 – Razão custo-efetividade incremental (RCEI) dos medicamentos para tratamento de metástase óssea em pacientes com câncer de mama segundo modelo de Markov. São Paulo, 2019.

Estratégia	Custo (R$)	Efetividade	Custo Incremental	Efetividade Incremental	RCEI
Pamidronato	24.769,11	18,26	-	-	-
Ácido Zoledrônico	32.179,23	19,51	R$ 7.410,12	1,25	5.935,60
Denosumabe	67.152,23	21,46	R$ 34.973,00	1,95	17.929,09

O gráfico de custo-efetividade (Figura 10) mostra que o denosumabe foi a estratégia com maior custo, embora sua efetividade tenha sido superior às demais estratégias.

Figura 10 – Análise de custo-efetividade das estratégias de tratamento de metástase ósseas em pacientes com câncer de mama. São Paulo, 2019.



5.4.2 Outros Tumores Sólidos

O modelo para outros tumores sólidos foi composto por dois braços, um para o denosumabe e um para o ácido zoledrônico. A análise das Figuras 11 e 12 mostra que a estratégia custo-efetiva para o tratamento de metástases ósseas secundárias a tumores sólidos foi o ácido zoledrônico, com custo total de R$ 35.843,95 e efetividade de 16,65.

Figura 11 – Nó de Markov para o tratamento com denosumabe no modelo para outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.

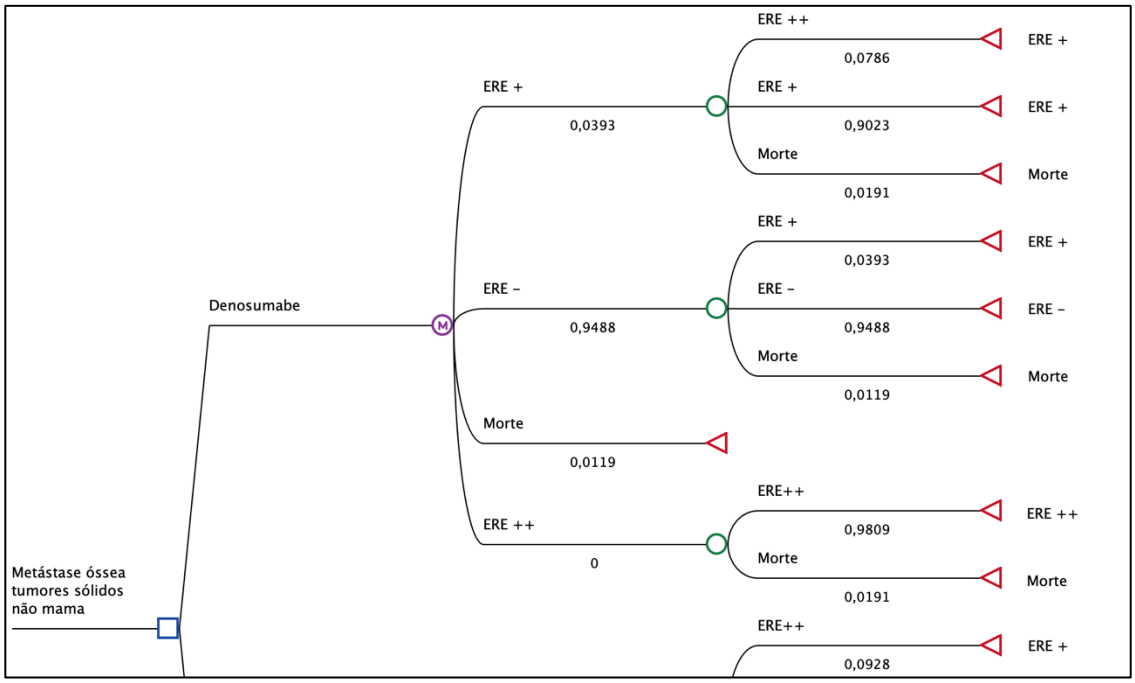
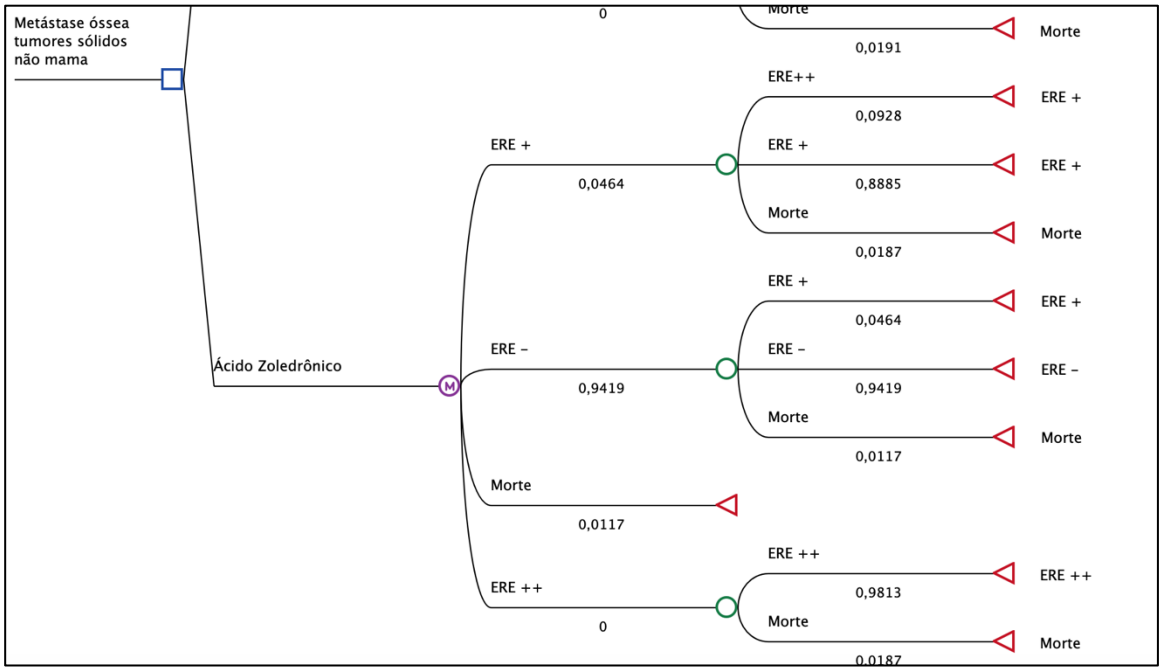


Figura 12 – Nó de Markov para o tratamento com ácido zoledrônico no modelo para outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.



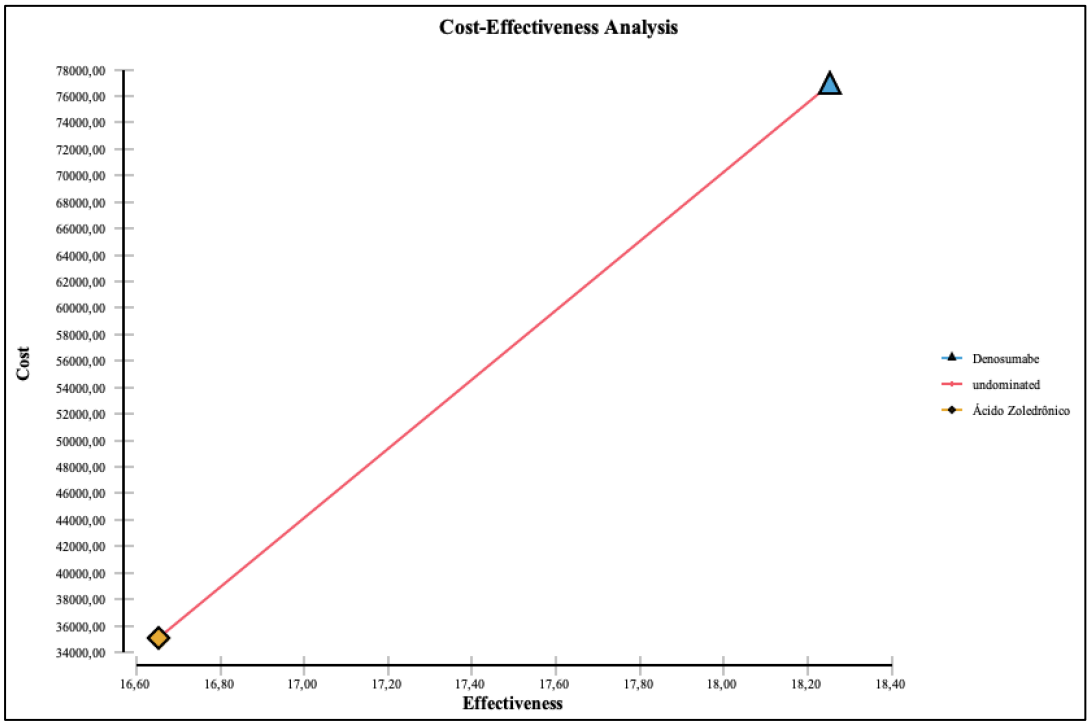
O denosumabe teve efetividade incremental de 1,60 e custo incremental de R$ 77.520,39, comparado ao ácido zoledrônico, resultando em RCEI de R$ 26.061,90 por ERE evitada (Tabela 13).

Tabela 13 – Razão custo-efetividade incremental (RCEI) dos medicamentos para tratamento de metástase óssea em pacientes com outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.

Estratégia	Custo (R$)	Efetividade	Custo Incremental	Efetividade Incremental	RCEI
Ácido zoledrônico	35.843,95	16,65	-	-	-
Denosumabe	77.520,39	18,25	R$ 41.676,44	1,60	26.061,90

Mesmo tendo efetividade superior, os custos do denosumabe também foram superiores, podendo resultar em valores de RCEI elevados, quando comparados ao o ácido zoledrônico (Figura 13).

Figura 13 – Análise de custo-efetividade das estratégias de tratamento de metástase ósseas em pacientes com outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.



5.5 Análise de Sensibilidade

Na análise de sensibilidade determinística univariada, foram variados os parâmetros de custo dos medicamentos, mantendo-se a efetividade constante.

Para câncer de mama, independentemente de se considerar o custo mínimo ou máximo dos medicamentos, o ácido zoledrônico continuou sendo a estratégia de menor custo por paciente livre de ERE, enquanto o denosumabe apresentou a pior relação custo-efetividade (Tabela 14).

Para os tumores sólidos, o ácido zoledrônico foi a estratégia que apresentou melhor relação custo/efetividade, variando-se os custos máximo e mínimo dos medicamentos (Tabela 14).

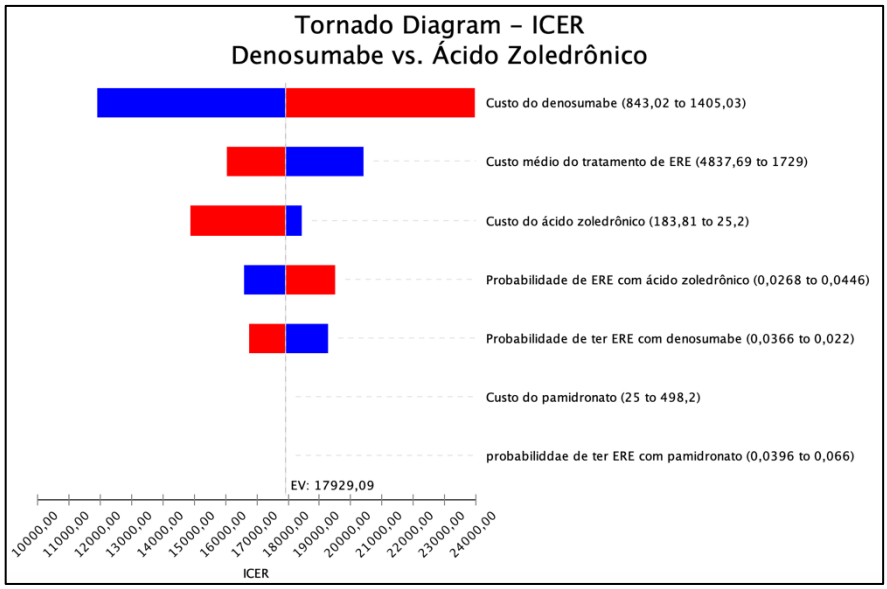
Tabela 14 – Análise de sensibilidade com variação nos custos dos medicamentos. São Paulo, 2019.

Medicamento	Custo	Efetividade	Custo-Efetividade
Câncer de Mama			
Pamidronato	R$ 368,02	0,0596	6.174,83
	R$ 841,22		14.114,43
Ácido Zoledrônico	R$ 312,18	0,0822	3.797, 81
	R$ 470,78		5.727,25
Denosumabe	R$ 1.130,00	0,0954	11.844,86
	R$ 1.668,24		17.486,79
Outros Tumores Sólidos			
Ácido Zoledrônico	R$ 346,49	0,0671	5.163,79
	R$ 505,09		7.527,42
Denosumabe	R$ 1.140,19	0,0771	14.788,46
	R$ 1.702,20		22.077,82

5.5.1 Câncer de Mama

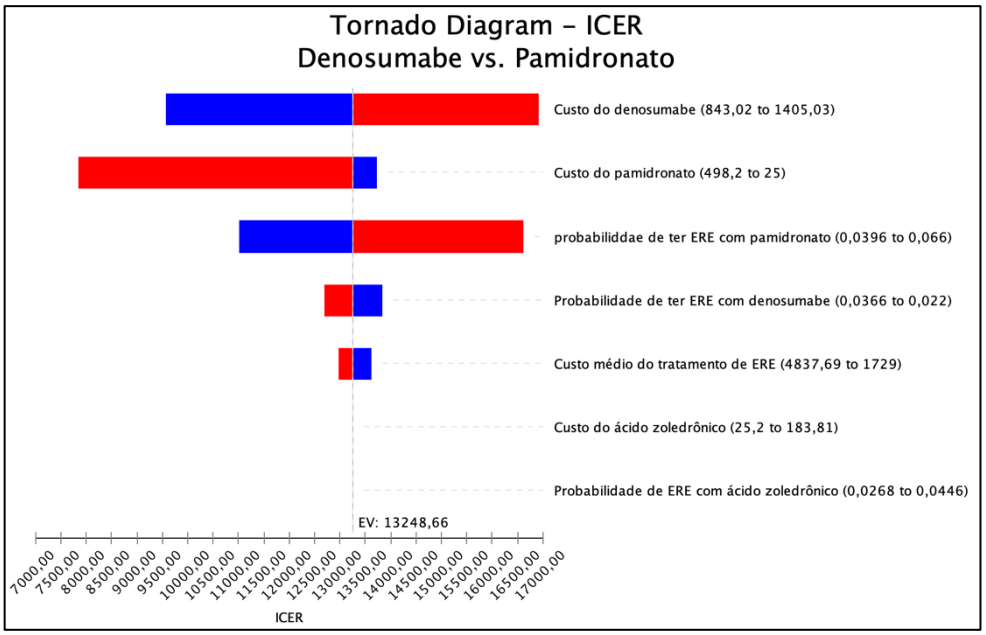
O diagrama de tornado (Figura 14) comparando denosumabe e ácido zoledrônico mostrou que a RCEI foi sensível principalmente aos custos do denosumabe, variando de R$ 11.909,97 a R$ 23.947,99 por ERE evitada.

Figura 14 – Diagrama de Tornado na comparação do denosumabe vs. ácido zoledrônico no tratamento de pacientes com metástases ósseas secundárias ao câncer de mama. São Paulo, 2019.



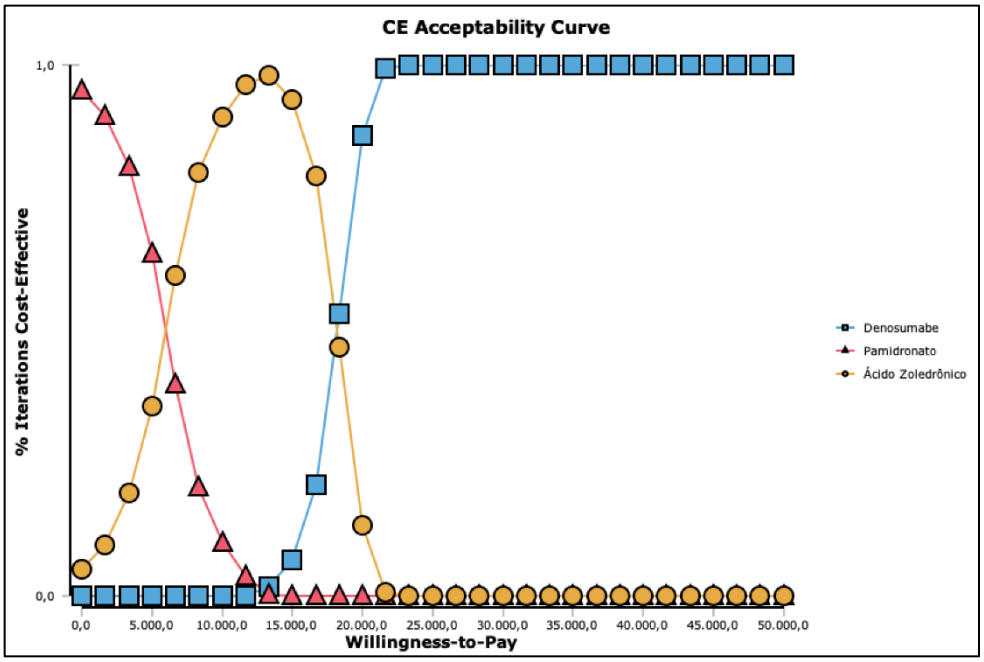
Quando se comparou o denosumabe ao pamidronato, observou-se que a RCEI foi sensível aos custos de ambos os medicamentos (Figura 15).

Figura 15 – Diagrama de Tornado na comparação do denosumabe vs. pamidronato no tratamento de pacientes com metástases ósseas secundárias a câncer de mama. São Paulo, 2019.



Na análise de sensibilidade probabilística, com a simulação de Monte Carlo, observou-se que, mesmo com a variação dos custos de tratamento de ERE e dos custos do pamidronato e do ácido zoledrônico de modo aleatório, não há mudança na direção dos resultados. O pamidronato é a estratégia mais custo-efetiva quando se consideram limiares de disposição a pagar (DAP) mais baixos e, conforme aumenta a DAP, maior a probabilidade do ácido zoledrônico, em primeiro momento, e do denosumabe se tornarem custo-efetivos (Figura 16).

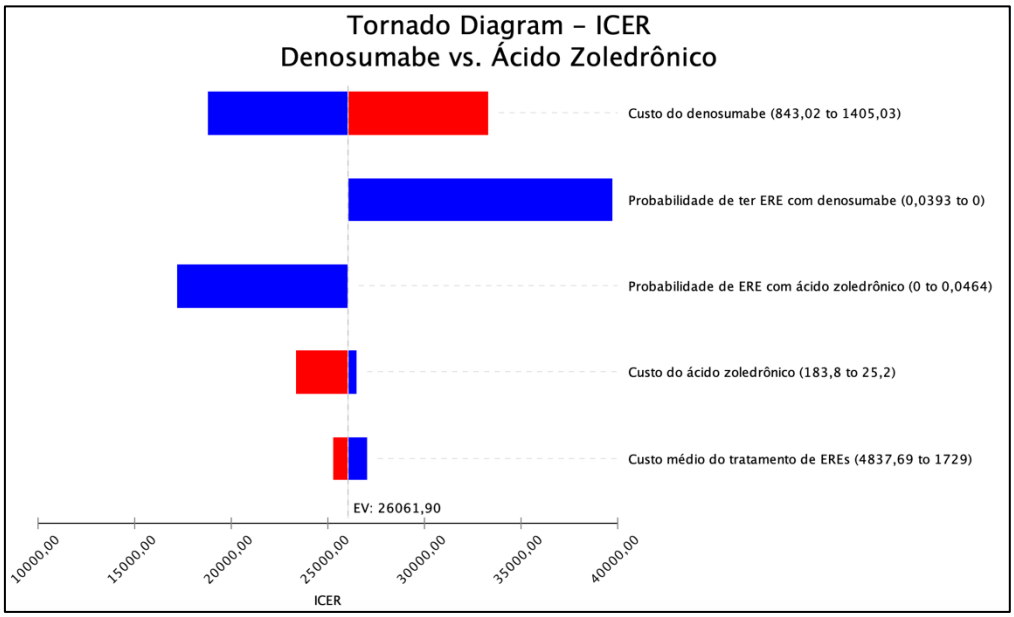
Figura 16 – Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística para o modelo de câncer de mama. São Paulo, 2019.



5.5.2 Outros Tumores Sólidos

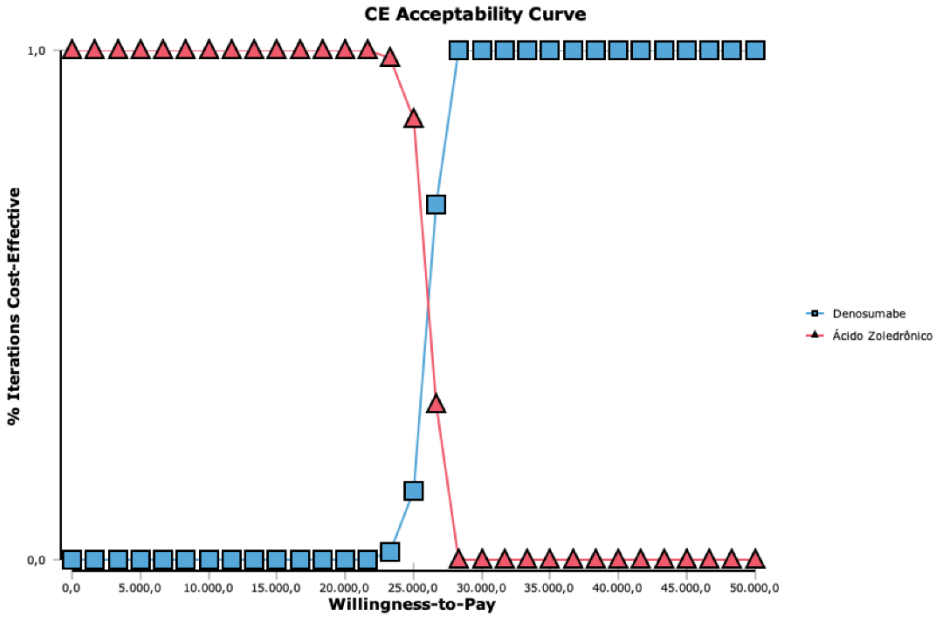
Em análise de sensibilidade univariada, observou-se que os resultados foram sensíveis, principalmente, ao custo do denosumabe e à probabilidade de ERE com denosumabe (Figura 17).

Figura 17 – Diagrama de Tornado na comparação do denosumabe vs. ácido zoledrônico no tratamento de pacientes com metástases ósseas secundárias a outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.



A análise de sensibilidade probabilística para o modelo de tumores sólidos mostrou que variações aleatórias no custo de tratamento de ERE e do ácido zoledrônico não alterariam a direção dos resultados inicialmente observados: com valores mais baixos de DAP, o ácido zoledrônico é a estratégia mais custo-efetiva. A partir de DAP de aproximadamente 25 mil reais, a probabilidade do denosumabe se tornar custo-efetivo aumenta (Figura 18).

Figura 18 – Curvas de aceitabilidade de custo-efetividade da análise de sensibilidade probabilística para o modelo de outros tumores sólidos. São Paulo, 2019.



5.6 Análise de Impacto Orçamentário

Com base nos dados de prevalência de 2018, da OMS, e nas Estimativas 2018, do INCA, para dados de mortalidade e incidência, foi calculado o número de indivíduos com câncer de mama, de próstata e pulmão elegíveis para tratamento, com base na prevalência de metástase óssea de 75% para pacientes com câncer de mama e próstata e de 40% para pacientes com câncer de pulmão e de 50% de refratariedade ao tratamento com bisfosfonatos (Tabela 15).

Tabela 15 – Parâmetros para estimativa de população elegível aos tratamentos em análise de impacto orçamentário. São Paulo, 2019.

Tipo de Câncer	Prevalência (2018)	Incidência (/100.000)	Mortalidade (/100.000)	Prevalência metástase óssea	Frequência de refratariedade a BPS
Mama	66477	56,3	13	65% - 75%	30% – 50%
Próstata	49493	66,1	13,6	65% - 75%	30% – 50%
Pulmão	15818	15	12	30% - 40%	%30 – 50%

Legenda: BPS – bisfosfonatos

Com base nos dados da Tabela 15, estimou-se que, em 2023, 113.670 pacientes com câncer de mama teriam metástase óssea e seriam elegíveis ao tratamento, dos quais 56.835 seriam refratários ao tratamento com bisfosfonatos. Dentre os pacientes com câncer de próstata, 99.682 seriam elegíveis ao tratamento e 49.841 não apresentariam resposta ao pamidronato ou ao ácido zoledrônico. No caso do câncer de pulmão, 19.160 pacientes teriam metástases ósseas e receberiam o tratamento, dos quais 9.580 seriam refratários ao uso de bisfosfonatos (Tabela 16).

Tabela 16 – Estimativa do número de indivíduos elegíveis para tratamento. São Paulo, 2019.

	Total de casos/ ano			Metástase Óssea			Refratariedade a BPS		
Ano	Mama	Próstata	Pulmão	Mama	Próstata	Pulmão	Mama	Próstata	Pulmão
2019	82567	65348	21944	61925	49011	8777	30963	24506	4389
2020	99121	81649	28219	74341	61237	11288	37170	30619	5644
2021	116139	98394	34641	87104	73795	13856	43552	36898	6928
2022	133617	115577	41202	100213	86682	16481	50106	43341	8240
2023	151559	132909	47901	113670	99682	19160	56835	49841	9580

Legenda: BPS – bisfosfonatos

Os resultados por cenário foram apresentados separadamente, de acordo com as proporções de uso de cada medicamento (Tabelas 17 a 21).

5.6.1 Cenário 1 (C1)

Neste cenário, pacientes com câncer de mama e de pulmão receberam pamidronato, enquanto aqueles com câncer de próstata receberam ácido zoledrônico. O custo total no primeiro ano (2019), seria de R$ 82.154.214,07 e, ao final dos 5 anos, o impacto orçamentário seria de R$ 599.725.669,41 (Tabela 17).

5.6.2 Cenário 2 (C2)

Neste cenário, em que todos os pacientes receberiam ácido zoledrônico, independentemente do tipo de câncer, o custo ao final de 5 anos seria de R$ 497.490.853,50 (Tabela 18).

5.6.3 Cenário 3 (C3)

Neste cenário, todos os pacientes receberiam denosumabe. Ao final dos cinco anos considerados nesta análise, o impacto orçamentário seria de R$ 11.832.303.090,61 (Tabela 19).

5.6.4 Cenário 4 (C4)

Neste cenário, considerou-se que todos os pacientes que apresentassem resposta aos bisfosfonatos receberiam ácido zoledrônico e que aqueles que fossem refratários a esta classe medicamentosa receberiam denosumabe. O impacto orçamentário ao final de 5 anos seria de R$ 6.164.896.972,06 (Tabela 20).

5.6.5 Cenário 5 (C5)

Neste cenário, foi considerado o uso dos três medicamentos: pacientes com câncer de mama ou pulmão e de próstata com boa resposta a bisfosfonatos receberiam, respectivamente, pamidronato e ácido zoledrônico, enquanto pacientes refratários aos bisfosfonatos receberiam denosumabe. O impacto orçamentário em cinco anos foi de R$ 6.208.998.282,53 (Tabela 21).

Tabela 17 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato e ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.

	CA mama		CA próstata		CA pulmão		Total 5 anos
Ano	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano** (R$)
2019	61925	47.610.571,03	49011	27.795.223,20	8777	6.748.419,83	82.154.214,07
2020	74341	57.156.277,37	61237	34.728.768,73	11288	8.678.445,18	100.563.491,27
2021	87104	66.969.086,40	73795	41.850.708,16	13856	10.653.258,78	119.473.053,34
2022	100213	77.047.740,97	86682	49.159.322,77	16481	12.671.188,39	138.878.252,13
2023	113670	87.393.714,10	99682	56.531.643,26	19160	14.731.301,26	158.656.658,61
						AIO 5 anos:	599.725.669,41

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; CA, câncer.

Tabela 18 –Impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.

	CA mama		CA próstata		CA pulmão		Total 5 anos
Ano	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	61925	35.119.019,62	49011	27.795.223,20	8777	4.977.841,75	67.892.084,58
2020	74341	42.160.225,82	61237	34.728.768,73	11288	6.401.487,73	83.290.482,28
2021	87104	49.398.455,18	73795	41.850.708,16	13856	7.858.170,91	99.107.334,25
2022	100213	56.832.780,37	86682	49.159.322,77	16481	9.346.657,77	115.338.760,91
2023	113670	64.464.287,94	99682	56.531.643,26	19160	10.866.260,30	131.862.191,49
						AIO 5 anos:	497.490.853,50

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; CA, câncer.

Tabela 19 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de denosumabe. São Paulo, 2019.

	CA mama		CA próstata		CA pulmão		Total 5 anos
Ano	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	61925	835.269.395,33	49011	661.080.506,49	8777	118.392.794,46	1.614.742.696,28
2020	74341	1.002.737.169,49	61237	825.987.683,28	11288	152.252.735,00	1.980.977.587,76
2021	87104	1.174.890.934,78	73795	995.375.613,44	13856	186.898.430,89	2.357.164.979,11
2022	100213	1.351.708.635,57	86682	1.169.203.418,86	16481	222.300.544,43	2.743.212.598,86
2023	113670	1.533.216.114,48	99682	1.344.546.402,24	19160	258.442.711,88	3.136.205.228,61
						AIO 5 anos:	11.832.303.090,61

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; CA, câncer.

Tabela 20 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.

	CA mama			CA próstata			CA pulmão			Total 5 anos
Ano	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	30963	30963	435.194.207,47	24506	24506	344.437.864,85	4389	4389	61.685.318,11	841.317.390,43
2020	37170	37170	522.448.697,65	30619	30619	430.358.226,00	5644	5644	79.327.111,36	1.032.134.035,02
2021	43552	43552	612.144.694,98	36898	36898	518.613.160,80	6928	6928	97.378.300,90	1.228.136.156,68
2022	50106	50106	704.270.707,97	43341	43341	609.181.370,82	8240	8240	115.823.601,10	1.429.275.679,88
2023	56835	56835	798.840.201,21	49841	49841	700.539.022,75	9580	9580	134.654.486,09	1.634.033.710,05
									AIO 5 anos:	6.164.896.972,06

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; BPS, bisfosfonatos; CA, câncer, Dmab, denosumabe.

Tabela 21 – Impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.

	CA mama			CA próstata			CA pulmão			Total 5 anos
Ano	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	30963	30963	441.439.983,18	24506	24506	344.437.864,85	4389	4389	61.685.318,11	847.563.166,13
2020	37170	37170	529.946.723,43	30619	30619	430.358.226,00	5644	5644	79.327.111,36	1.039.632.060,79
2021	43552	43552	620.930.010,59	36898	36898	518.613.160,80	6928	6928	97.378.300,90	1.236.921.472,29
2022	50106	50106	714.378.188,27	43341	43341	609.181.370,82	8240	8240	15.823.601,10	1.439.383.160,18
2023	56835	56835	810.304.914,29	49841	49841	700.539.022,75	9580	9580	134.654.486,09	1.645.498.423,13
									AIO 5 anos:	6.208.998.282,53

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; BPS, bisfosfonatos; CA, câncer, Dmab, denosumabe.

5.6.6 Análise de Sensibilidade

Neste conjunto de análises, considerou-se que 65% dos pacientes com câncer de mama e próstata e 30% dos pacientes com câncer de pulmão desenvolveriam metástase óssea. Destes, 30% não apresentariam resposta a tratamento com bisfosfonatos e, por isso, seriam elegíveis ao uso de denosumabe. Com base nos dados da Tabela 15, estimou-se que, em 2023, 98.514 pacientes com câncer de mama teriam metástase óssea e seriam elegíveis ao tratamento, dos quais 29.554 seriam refratários ao tratamento com bisfosfonatos. Dentre os pacientes com câncer de próstata, 86.391 seriam elegíveis ao tratamento e 25.917 não apresentariam resposta ao pamidronato ou ao ácido zoledrônico. No caso do câncer de pulmão, 14.370 pacientes teriam metástases ósseas e receberiam o tratamento, dos quais 4.311 seriam refratários ao uso de bisfosfonatos (Tabela 22).

Tabela 22 – Estimativa do número de indivíduos elegíveis para tratamento (frequência mínima). São Paulo, 2019.

	Total de casos/ ano			Metástase Óssea			Refratariedade a BPS		
Ano	**Mama**	**Próstata**	**Pulmão**	**Mama**	**Próstata**	**Pulmão**	**Mama**	**Próstata**	**Pulmão**
2019	82567	65348	21944	53669	42476	6583	16101	12743	1975
2020	99121	81649	28219	64429	53072	8466	19329	15922	2540
2021	116139	98394	34641	75490	63956	10392	22647	19187	3118
2022	133617	115577	41202	86851	75125	12361	26055	22537	3708
2023	151559	132909	47901	98514	86391	14370	29554	25917	4311

Legenda: BPS – bisfosfonatos.

Essas proporções foram aplicadas a todos os cenários descritos anteriormente com objetivo de se conduzir análise de sensibilidade da estimativa de impacto orçamentário ao longo da introdução do denosumabe entre o rol de medicamentos fornecidos pelo SUS. As Tabelas 23 a 27 apresentam os resultados da AIO em cinco anos, considerando-se as frequências mínimas de metástases ósseas e refratariedade aos bisfosfonatos.

Tabela 23 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato e ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.

	CA mama		CA próstata		CA pulmão		Total 5 anos
Ano	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	53669	41.262.494,90	42476	24.089.193,44	6583	5.061.314,87	70.413.003,21
2020	64429	49.535.440,38	53072	30.098.266,23	8466	6.508.833,88	86.142.540,50
2021	75490	58.039.874,88	63956	36.270.613,74	10392	7.989.944,09	102.300.432,71
2022	86851	66.774.708,84	75125	42.604.746,40	12361	9.503.391,29	118.882.846,53
2023	98514	75.741.218,88	86391	48.994.090,82	14370	11.048.475,94	135.783.785,65
						AIO 5 anos:	513.522.608,59

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; CA, câncer.

Tabela 24 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico. São Paulo, 2019.

	CA mama		CA próstata		CA pulmão		Total 5 anos
Ano	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	53669	30.436.483,67	42476	24.089.193,44	6583	3.733.381,32	58.259.058,43
2020	64429	36.538.862,38	53072	30.098.266,23	8466	4.801.115,80	71.438.244,41
2021	75490	42.811.994,49	63956	36.270.613,74	10392	5.893.628,18	84.976.236,41
2022	86851	49.255.076,32	75125	42.604.746,40	12361	7.009.993,33	98.869.816,05
2023	98514	55.869.049,55	86391	48.994.090,82	14370	8.149.695,22	113.012.835,59
						AIO 5 anos:	426.556.190,88

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; CA, câncer.

Tabela 25 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de denosumabe. São Paulo, 2019.

	CA mama		CA próstata		CA pulmão		Total 5 anos
Ano	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos Tratados**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	53669	723.900.142,62	42476	572.936.438,96	6583	88.794.595,85	1.385.631.177,42
2020	64429	869.038.880,22	53072	715.855.992,17	8466	114.189.551,25	1.699.084.423,64
2021	75490	1.018.238.810,14	63956	862.658.864,98	10392	140.173.823,17	2.021.071.498,29
2022	86851	1.171.480.817,49	75125	1.013.309.629,68	12361	166.725.408,32	2.351.515.855,49
2023	98514	1.328.787.299,22	86391	1.165.273.548,61	14370	193.832.033,91	2.687.892.881,74
						AIO 5 anos:	10.145.195.836,59

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; CA, câncer.

Tabela 26 – Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.

	CA mama			CA próstata			CA pulmão			Total 5 anos
Ano	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	37568	16101	238.475.581,35	29733	12743	188.743.367,10	4608	1975	29.251.745,67	456.470.694,13
2020	45100	19329	286.288.867,73	37150	15922	235.825.584,01	5926	2540	37.617.646,43	559.732.098,18
2021	52843	22647	335.440.039,19	44769	19187	284.187.089,11	7275	3118	46.177.686,68	665.804.814,97
2022	60796	26055	385.922.798,67	52587	22537	333.816.211,39	8652	3708	54.924.617,82	774.663.627,88
2023	68960	29554	437.744.524,45	60474	25917	383.877.928,16	10059	4311	63.854.396,83	885.476.849,44
										AIO 5 anos: 3.342.148.084,59

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; BPS, bisfosfonatos; CA, câncer, Dmab, denosumabe.

Tabela 27. Análise de sensibilidade do impacto orçamentário em 5 anos do uso de pamidronato, ácido zoledrônico e denosumabe. São Paulo, 2019.

	CA mama			CA próstata			CA pulmão			Total 5 anos
Ano	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Indivíduos BPS**	**Indivíduos Dmab**	**Custos de Medicamentos/ ano (R$)**	**Custos totais/ ano (R$)**
2019	37568	16101	246.053.789,21	29733	12743	188.743.367,10	4608	1975	29.251.745,67	464.048.901,98
2020	45100	19329	295.386.472,34	37150	15922	235.825.584,01	5926	2540	37.617.646,43	568.829.702,78
2021	52843	22647	346.099.555,46	44769	19187	284.187.089,11	7275	3118	46.177.686,68	676.464.331,25
2022	60796	26055	398.186.541,44	52587	22537	333.816.211,39	8652	3708	54.924.617,82	786.927.370,64
2023	68960	29554	451.655.042,98	60474	25917	383.877.928,16	10059	4311	63.854.396,83	899.387.367,97
									AIO 5 anos:	3.395.657.674,63

Legenda: AIO, análise de impacto orçamentário; BPS, bisfosfonatos; CA, câncer, Dmab, denosumabe.

Na AIO em que pacientes com câncer de mama e pulmão usariam pamidronato e pacientes com câncer de próstata receberiam ácido zoledrônico, o impacto orçamentário estimado para os anos de 2019 a 2023, seria de R$ 513.522.608,59 (Tabela 23). Quando se considerou que todos os pacientes, independentemente do tipo de câncer, receberiam ácido zoledrônico, o impacto estimado, para o mesmo período, foi de R$ R$ 426.556.190,88 (Tabela 24). No cenário em que todos os pacientes fariam uso de denosumabe, o impacto orçamentário para cinco anos seria de R$ 10.145.195.836,59 (Tabela 25).

O impacto orçamentário em cinco anos foi estimado em cenários em que bisfosfonatos e denosumabe teriam participação simultânea no mercado. Deste modo, pacientes que não apresentassem resposta ao uso de pamidronato ou de ácido zoledrônico receberiam denosumabe.

No cenário da Tabela 26, todos os pacientes que respondessem ao tratamento com bisfosfonatos receberiam ácido zoledrônico, enquanto os refratários a esta classe medicamentosa receberiam denosumabe. O impacto estimado, para os cinco anos, foi de R$ 3.342.148.084,59.

No cenário representado na Tabela 27, pacientes com câncer de mama e pulmão e pacientes com câncer de próstata com boa resposta a bisfosfonatos receberiam pamidronato e ácido zoledrônico, respectivamente, enquanto pacientes refratários receberiam denosumabe. Neste cenário, o impacto estimado para os cinco anos foi de R$3.395.657.674,63.

Discussão

6 DISCUSSÃO

O presente estudo, conduzido sob a perspectiva do sistema de saúde brasileiro, que avaliou RCEI do denosumabe em relação aos bisfosfonatos, pamidronato e ácido zoledrônico, no tratamento de pacientes com metástases ósseas, apontou que o custo e a efetividade do denosumabe foram superiores aos comparadores. Na RCEI conduzida para pacientes com câncer de mama e outros tumores sólidos, evidenciou-se, como melhor opção, o ácido zoledrônico. No entanto, por meio da modelagem de Markov, evidenciou-se que, para câncer de mama, o pamidronato foi a estratégia custo-efetiva, e que, para outros tumores sólidos, o ácido zoledrônico apresentou a melhor relação custo-efetividade.

No Brasil, aos moldes de outros países, os gastos crescentes em saúde representam importante tema de discussão e, cada vez mais, estudos de ACE ganham espaço na literatura e nas mesas de negociações de gestores de saúde, nos setores privado e público. Tecnologias em saúde, representadas sobretudo por medicamentos, são disponibilizadas frequentemente no mercado. Os custos, por serem altos, muitas vezes são incompatíveis com o cenário econômico dos países e são atributos importantes a serem considerados na incorporação dos produtos, especialmente em países cujos sistemas de saúde são de caráter universal e gratuito, como ocorre no Brasil [25]. De certo modo, este aspecto mobilizou a discussão acerca de um dos medicamentos analisados no presente estudo e que, ainda, não faz parte do rol de tecnologias disponibilizadas pelo SUS.

O custo da dose da denosumabe foi expressivamente superior (R$ 1124,03 por mês) ao da dose de pamidronato (R$ 64,07) e ácido zoledrônico (R$ 47,26), elemento que impactou no custo anual por paciente (R$ 13.488,36). Este valor estimado representa cerca de vinte e três vezes a mais em relação ao custo do ácido zoledrônico (R$ 567,12 ao ano), sendo dezessete vezes superior ao do pamidronato (R$ 768,84). Destes, apenas o pamidronato se encontra incorporado no SUS. Este achado encontra-se alinhado à opinião de especialistas de centros de referência em oncologia no estado de São Paulo, que apontou o custo elevado do denosumabe como limitante da incorporação do produto.

As diferenças nos custos dos medicamentos analisados neste estudo, foram também identificadas por outros autores. Em países como Suécia, Áustria, Suíça e Espanha, os custos do denosumabe e do ácido zoledrônico foram semelhantes [110-111]. Tais diferenças proporcionais podem estar relacionadas às taxas de importação de medicamentos como denosumabe; na política de mercado dos produtos, cujos lucros podem ser bastante variados; ou em formas de obtenção de medicamentos por meio da negociação de preços com a empresa fabricante.

Estudo europeu mostrou que os custos totais e a proporção de cada categoria são bastante heterogêneos entre países do mesmo continente [11]. Estes aspectos podem ser extensivos ao Brasil. Uma prática bastante particular do SUS, é a realização de compras de medicamentos em diferentes esferas governamentais (federal, estadual e municipal). Para cada uma destas, são praticados preços ou descontos distintos, que levam em consideração diferentes impostos, variáveis de acordo com a unidade da federação em que é realizada a compra (ICMS) – variável que impacta nos custos das doses dos medicamentos. Adicionalmente, o menor custo dos bisfosfonatos pode ser decorrente da existência, no mercado brasileiro, de produtos genéricos.

No Brasil, o tratamento atual de metástases ósseas secundárias ao câncer de próstata é o ácido zoledrônico. Para pacientes com metástases ósseas para cânceres em que as lesões são predominantemente líticas, como é o caso dos cânceres de mama e de pulmão, o pamidronato é o medicamento de escolha [132]. Apesar disso, o custo do pamidronato foi superior ao do ácido zoledrônico, achado pouco esperado. Trata-se de um medicamento mais antigo (Aprovado pela ANVISA em 2002) e amplamente utilizado, não apenas para o tratamento de metástases ósseas, como para outras indicações [61].

É possível que o pamidronato, a despeito de integrar o rol de tecnologias financiadas pelo SUS, seja adquirido em outras esferas governamentais (estaduais e municipais). De certo modo, o menor volume de compras pela esfera federal resultaria em negociação de preços limitada. Este fato pode ser consonante, uma vez que as informações de custos, do presente estudo, tiveram origem na esfera federal (painel de preços).

O pamidronato, na tabela SIGTAP, consta como um procedimento que apresenta valor de R$ 0,00 [119], fato que gerou a necessidade de utilizar outra fonte de informação (painel de preços para estimativa dos custos.

Independentemente do medicamento analisado, os custos na categoria exames laboratoriais e de imagem foram constantes, uma vez que não houve variação no volume. Estimou-se que em todos os ciclos de tratamento para todos os pacientes, independentemente do tipo de tumor primário, seria realizado o número mínimo recomendado na informação técnica dos medicamentos (bula) [61, 63, 68]. Apesar disto, para pacientes com câncer de mama, observou-se variação proporcional. Para pamidronato e ácido zoledrônico, os custos representaram, respectivamente 40,2% e 49% do custo total. No caso do denosumabe foi 11,8% do custo total. Ainda que em proporções diferentes, observou-se o mesmo padrão de distribuição das categorias de custo para os tumores sólidos.

No que tange aos custos de tratamento de ERE, as diferenças proporcionais foram expressivas entre os medicamentos. Para a análise dos pacientes com câncer de mama, os custos proporcionais variaram de 7,2% a 44,1% dos custos totais do tratamento de metástase óssea. Na análise para outros tumores sólidos, os custos proporcionais do tratamento de ERE representaram 42,8% (ácido zoledrônico) e 8,8% (denosumabe) dos custos totais.

Possíveis explicações para as diferenças proporcionais dos custos do ERE dos medicamentos, em especial o denosumabe podem ser atribuídas ao cálculo dos custos – que se baseou na probabilidade de ocorrência do evento multiplicada pelo custo médio do tratamento. Deste modo, como a proporção de ERE foi menor no denosumabe (7,2% - câncer de mama, 8,8% - outros tumores sólidos) menor foi o custo proporcional no custo total.

As diferenças das categorias de custo dos medicamentos encontradas entre países de um mesmo continente [111], corroboradas nos achados deste estudo, reforçam a tese de que estudos econômicos são válidos para um determinado contexto e que a transferabilidade dos achados deve ser feita com cautela [133-134].

Na discussão da efetividade, há que se considerar o modo do cálculo, uma vez que, a depender do modelo custo/efetividade ou da modelagem, foram obtidos distintos valores.

As efetividades dos medicamentos, ao final de dois anos (horizonte temporal), que foram medidas por meio da somatória dos ERE (ausência, único, múltiplo) e morte, foram inferiores às efetividades baseadas exclusivamente na proporção de indivíduos livres de ERE. Possíveis explicações podem ser atribuídas ao fato de que, no cálculo de custo/efetividade, considerou-se exclusivamente pacientes livres da ocorrência de um único ERE, em um único mês de tratamento. Ainda que este tipo de cálculo possa ser útil e recomendado em literatura internacional [90, 135] , no caso específico de pacientes com metástase óssea, cuja evolução clínica é prolongada e indeterminada, pode apresentar incertezas adicionais e fragilizar a tomada de decisão. Em contrapartida, a modelagem de Markov, por ser uma estrutura dinâmica, que pressupõe movimentos e mudanças, permitiu a inclusão dos diferentes estados de saúde no cálculo da efetividade, tendo sido mais próxima da realidade clínica. Certamente, a análise conjunta das diferentes possibilidades de transição impactou na redução da efetividade, porém representou melhor a evolução clínica dos pacientes com metástase óssea.

Embora no Brasil se utilize pamidronato para outros tumores sólidos não próstata [61], estes não foram considerados em conjunto com câncer de mama devido à indisponibilidade de estudos que tenham comparado os três medicamentos, já que, internacionalmente, o pamidronato é indicado apenas para o tratamento de metástases ósseas secundárias a câncer de mama e mieloma múltiplo [54].

Independentemente do tipo de tumor e do modelo utilizado para o cálculo, a efetividade do denosumabe foi superior à dos bisfosfonatos. No entanto, no modelo custo/efetividade para câncer de mama, as diferenças de efetividade entre os medicamentos foram maiores, variando de 52,2% (pamidronato) a 70% (denosumabe). Este padrão foi similar na análise para outros tumores sólidos.

A reduzida efetividade, ainda que não esperada, para medicamentos de uso crônico, no presente estudo, podem ser atribuídas à gravidade das doenças selecionadas na análise e à própria história natural da doença. O grupo de tumores

sólidos incluiu principalmente pacientes com cânceres de próstata e pulmão; entretanto, outros tipos de câncer também foram contemplados neste grupo, como gastrointestinais e renais. Estes tipos de câncer têm características, respostas a tratamento e prognósticos diferentes, influenciando nas taxas de sucesso e falha associadas a cada medicamento [52, 136, 137].

O prognóstico associado às metástases ósseas está relacionado principalmente à presença de outras metástases ósseas ou viscerais, ao tipo de tumor primário e à presença de ERE [52, 136, 137]. A sobrevida de pacientes com câncer de mama e de próstata pode ser estimada em anos. Em tumores como pulmão e colorretal, estima-se a sobrevida em meses [52, 138]. Ademais, a ocorrência de um ERE está relacionada à presença de dor, tempo de metástase óssea, estadiamento clínico ao diagnóstico e tratamento prévio [137, 139].

Outro aspecto fundamental relacionado à reduzida efetividade é que, no presente estudo, utilizou-se um desfecho combinado, ou seja, considerou-se a proporção de pacientes que tenham apresentado qualquer ERE, obtida pela somatória de pacientes que apresentaram fratura patológica, necessidade de radiação e cirurgia óssea e compressão de medula. Na vigência de serem considerados isoladamente, apesar da facilidade da estimação dos cálculos, os resultados poderiam, potencialmente, mudar a direção das conclusões e distanciar-se da realidade clínica. Complicações dos ERE são multidimensionais – uma vez que várias podem acometer o paciente de modo simultâneo [115].

Considerando que a RCEI representa um indicador de resultado fundamental para auxiliar o gestor na tomada de decisão, no presente estudo, utilizaram-se os achados obtidos na modelagem de Markov como os mais representativos da realidade clínica. Evidenciou-se que para câncer de mama, pamidronato foi a estratégia mais custo-efetiva, seguida do ácido zoledrônico.

Embora a efetividade de ambos tenha sido inferior à do denosumabe, seus custos também inferiores contribuíram para tal achado. Além disso, a ausência de um limiar de disposição a pagar favoreceu a indicação da estratégia menos onerosa como a custo-efetiva. Esses achados, de certo modo, servem para afirmar que o medicamento, atualmente disponível no rol de tecnologias do SUS (pamidronato),

encontra-se alinhado às questões econômicas. Apesar da inexistência de estudos prévios à incorporação do pamidronato no rol de tecnologias financiadas pelo SUS, seu uso se mostrou custo-efetivo nos cenários considerados no presente estudo. No entanto, nos Estados Unidos, parece haver preferência ao uso do ácido zoledrônico, fato que corrobora a existência de análises econômicas contrastando somente este bisfosfonato com o denosumabe [102-106].

Para outros tumores sólidos, os resultados foram favoráveis ao ácido zoledrônico, que apresentou melhor razão custo-efetividade quando comparado ao denosumabe. Este achado mostra-se alinhado aos estudos norte-americanos que compararam este bisfosfonato ao denosumabe [102, 104, 105].

Em ACE que comparou o denosumabe ao ácido zoledrônico, em termos de efetividade, em pacientes com câncer de mama sob a perspectiva do pagador nos Estados Unidos, observou-se que o denosumabe resultou em RCEI de US$114.628,00 (R$ 443.610,36) por ERE evitada. No estudo não foi utilizado limiar de custo-efetividade, contudo, os autores relatam que, mesmo que fossem considerados altos limiares, a probabilidade do denosumabe ser custo-efetivo seria baixa [102]. Embora não tenha incluído o pamidronato como estratégia para prevenção de ERE, de acordo com sua indicação, os resultados foram semelhantes aos do presente estudo – de que o uso do denosumabe implica custo significativamente maior com pequeno incremento na efetividade.

Em pacientes com metástases ósseas secundárias a câncer de próstata, a comparação do denosumabe ao ácido zoledrônico apontou que, no horizonte mais longo (3 anos), o denosumabe teve efetividade superior à do horizonte de um ano. Os autores não concluem se o denosumabe foi a estratégia custo-efetiva, mas condicionam o resultado à disposição a pagar [103]. Deste modo, quanto maior a disposição a pagar do provedor de serviços de saúde (público ou privado), maior a probabilidade de uma opção mais cara ser custo-efetiva.

Outra ACE conduzida com pacientes com metástase óssea secundária a câncer de mama, considerando os quatro tipos de ERE como estados de saúde no modelo, também concluiu que o ácido zoledrônico foi a opção custo-efetiva quando comparado ao denosumabe para o tratamento de metástases ósseas[102].

Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que os maiores determinantes da RCEI foram os custos dos medicamentos e a probabilidade de ter ERE com o pamidronato. A análise de Monte Carlo (PSA) mostrou que quanto maior a disposição a pagar, maior a probabilidade do denosumabe ser custo-efetivo – achado coerente com investigações prévias. A análise de sensibilidade no presente estudo mostrou que os achados inicialmente evidenciados foram mantidos, fato que aponta a robustez das análises conduzidas.

Ainda que o denosumabe tenha potencial para incorporação no SUS, especialmente pela indicação entre oncologistas, os achados do presente estudo apontaram que a utilização deste medicamento, mesmo que somente para pacientes refratários ao tratamento com bisfosfonatos, aumentou expressivamente o impacto orçamentário em cinco anos, variando de R$ 6,1 bilhões a R$ 11,8 bilhões. Apenas o impacto orçamentário estimado do denosumabe para 2019 corresponderia a 1,3% de todo o orçamento previsto para o setor de saúde em 2019 [20]. Embora corresponda à pequena parcela da estimativa total, deve-se considerar que este montante deve ter sua distribuição planejada para as diversas áreas da saúde, de modo que atenda às necessidades da população brasileira. Neste sentido, é necessário que se pondere acerca dos custos de oportunidade, isto é, no que se deixa de investir para que a tecnologia em avaliação seja incorporada ou utilizada.

Em contraste, os cenários menos onerosos foram aqueles em que se utilizou o ácido zoledrônico para todos os pacientes (aproximadamente 500 milhões de reais em cinco anos). Em outros países, como nos Estados Unidos, este bisfosfonato é amplamente utilizado no tratamento de metástases ósseas para os diferentes tipos de tumor [54]. No Brasil, seu uso é mais frequente entre os pacientes com câncer de próstata, embora seja o bisfosfonato mais potente disponível atualmente [54].

Restrições orçamentárias no campo da saúde ocorrem em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Trata-se de uma questão global uma vez que os recursos são cada vez mais limitados e as necessidades da população ilimitadas. Deste modo, os estudos econômicos, que agregam o impacto orçamentário são fundamentais no contexto da tomada de decisão, especialmente em países como Brasil, cujo sistema é universal e gratuito.

Em consonância com guia de boas práticas em análises de impacto orçamentário da ISPOR [140], realizou-se análise de sensibilidade do impacto orçamentário, observou-se que os resultados foram sensíveis à variação das frequências de metástase óssea e refratariedade ao tratamento. No entanto, não mudaram o fato de que a introdução do denosumabe elevaria significantemente o impacto orçamentário em cinco anos.

Em análises de impacto orçamentário conduzidas na Europa, foram relatados resultados contrários aos encontrados no presente estudo. Em países como Suécia, Suíça, Áustria e Espanha, o uso do denosumabe comparado ao ácido zoledrônico resultou em redução de custos. Nestes países, os custos dos medicamentos e de sua administração tornou os custos totais do tratamento semelhantes e, cuja eficácia superior do denosumabe em prevenir ERE contribuiu para o resultado. Entretanto, adotou-se um horizonte inferior ao do presente estudo [110, 111].

Estes resultados de impacto orçamentário não são passíveis de comparação com os encontrados no presente estudo, dada a diferença no número de pacientes elegíveis ao tratamento e ao fato de terem sido consideradas outras categorias de custo, como os custos de administração de medicamentos. No presente estudo, os custos do tratamento se restringiram apenas ao custo de aquisição dos medicamentos. Entretanto, as análises dos cenários foram baseadas no recomendado pela Diretriz Metodológica de Análise de Impacto Orçamentário do Ministério da Saúde [131].

O presente estudo apresenta elementos que limitam a extrapolação dos achados e alguns que podem ser ajustados a fim de aperfeiçoar futuras investigações na temática econômica com ênfase em saúde.

Os dados acerca da efetividade (presença ou ausência de ERE, múltiplos eventos e morte) foram obtidos de diferentes estudos, os quais incluíram ensaios clínicos randomizados pivotais (denosumabe versus ácido zoledrônico, ou ácido zoledrônico versus pamidronato e placebo e pamidronato contra placebo [116-118, 120-123]. Apesar de no contexto da ATS, revisões sistemáticas serem consideradas estudos ideais, ensaios clínicos controlados e randomizados são também robustos e de alto rigor metodológico.

Na estimativa de custos diretos do tratamento não foram incluídas categorias relativas à administração dos medicamentos (recursos materiais e humanos), aspecto que poderia influenciar no custo total. A administração por via SC (denosumabe), certamente seria menos onerosa quando comparada a administração por via IV (bisfosfonatos).

O contraste com estudos prévios no caso específico do pamidronato foi impossibilitado por não terem sido identificados estudos que compararam esta terapia ao pamidronato em revisão de literatura. Entretanto, os resultados encontrados neste estudo foram consistentes com estudos prévios que compararam o ácido zoledrônico ao denosumabe em pacientes com metástases ósseas secundarias a diferentes tipos de câncer [102-105].

No presente estudo também não se adotou um limiar de disposição a pagar. A opção por não o utilizar foi feita de acordo com o contexto de incorporação de tecnologias em saúde, em que não se adota um limiar a partir do qual o produto se tornaria custo-efetivo. As decisões levam em consideração a RCEI, mas também a qualidade dos estudos que geraram os achados e a qualidade geral do corpo de evidências, o impacto orçamentário e o cenário de saúde subjacente.

Embora a OMS tenha inicialmente determinado que uma estratégia é custo-efetiva quando custa de um a três vezes o produto interno bruto (PIB) per capita [141], o uso de limiares de custo-efetividade implica em limitações para interpretação e formulação de políticas públicas. Quando se consideram meramente a RCEI e o PIB per capita, outros aspectos relevantes às estratégias para determinada condição e ao contexto de saúde em geral são deixados de lado. Em muitos casos, a comparação entre as intervenções é obscura, de modo que simplesmente dizer se uma intervenção é custo-efetiva não reflete os custos de oportunidade quando se adota uma alternativa em detrimento de outra. Adicionalmente, o fato da OMS ter definido um limiar de custo efetividade não necessariamente reflete que o país está disposto a pagar até este valor por determinada estratégia [142]. Considerando estas limitações e a ausência de consenso sobre o uso de limiares de disposição a pagar, mais recentemente a OMS sugere que a tomada de decisões seja feita de acordo no contexto de cada país, de modo transparente e justo [143].

O estudo apresenta contribuições no âmbito da ATS e oncologia. No cenário brasileiro, as ATS conduzidas pela Conitec, ainda não avaliaram o denosumabe. Deste modo, os achados podem contribuir na avaliação, especialmente pelo fato da estimativa da RCEI e do impacto orçamentário ter sido baseada em cenários clínicos habitualmente identificados na clínica.

Estudo de ACE conduzido com medicamentos de alto custo e prestes a serem incorporados precisam ter avaliação criteriosa. Sem avaliação adequada e robusta de tais tecnologias, pode haver a incorporação indevida e mal planejada, podendo gerar agravos de saúde aos pacientes e prejuízo financeiro [25]. Deste modo, ressalta-se a importância deste tipo de análise no Brasil, sobretudo sob perspectiva do SUS, como a realizada no presente estudo, para auxiliar na tomada de decisão acerca da melhor estratégia para o tratamento de metástases ósseas.

Na análise econômica, foram utilizados dois métodos para avaliar as relações entre custos e efetividades dos tratamentos de metástases ósseas no câncer de mama e em outros tumores sólidos. Deste modo, foram contrastados os resultados do modelo custo-efetividade, em que se utilizou apenas um desfecho de saúde e do Modelo de Markov, com quatro estados de saúde. O contraste entre as análises apontou discrepância com relação a efetividade dos medicamentos, quando considerados em curto e longo prazo, sendo que a efetividade foi reduzida em um horizonte temporal de dois anos.

Para ACE, utilizou-se o modelo de Markov para modelagem do câncer de mama e para outros tumores sólidos. Embora modelos sejam representações da realidade e possam não refletir a complexidade de uma condição de saúde [97], adotou-se essa estratégia para retratar o tratamento da metástase óssea. Trata-se de uma condição crônica e complexa, e para representá-la, o modelo de Markov seria a abordagem mais apropriada para ilustrar os diferentes momentos e a evolução da doença ao longo do horizonte temporal de dois anos, com base nos possíveis estados de saúde e probabilidades de transição entre estes estados associados à doença.

Em ACE, dados de vida real são desejáveis, na medida em que as informações são coletadas de acordo com a necessidade para compor a análise e são representativos do cenário local. Em contrapartida, podem tornar o desenvolvimento

da análise mais demorado, além de ser dependente da qualidade de registro dos dados, o que pode não ser compatível com as necessidades de uma agência de avaliação de tecnologias em saúde [97].

Em estudos econômicos, pode-se utilizar diferentes formas para estimar custos e efetividade, o que pode gerar incertezas quanto aos achados nas análises. Estes estudos devem ser analisados com cautela, na medida em que tais incertezas podem ser utilizadas para favorecer um resultado em detrimento de outro. Deste modo, deve-se avaliar criticamente a análise, não apenas em relação aos dados e fontes utilizados, bem como os conflitos de interesses relacionados a cada um dos envolvidos na produção do estudo.

Os resultados deste trabalho tiveram como objetivo de fornecer subsídios para a tomada de decisão com base em evidências científicas e considerando o contexto de saúde brasileiro. Para a tomada de decisão, deve-se considerar não apenas os custos, efeitos desejáveis da intervenção e o uso de recursos associado à sua adoção, mas também os aspectos éticos, as preferências e valores do paciente, o impacto da decisão em aspectos de equidade e acesso à intervenção [10]. Deste modo, ressalta-se que as avaliações de tecnologias em saúde não constituem a decisão, mas sim uma ferramenta de auxílio no processo de tomada de decisão.

Conclusão

7 CONCLUSÃO

Independentemente do tipo de tumor, o denosumabe apresentou custos mais elevados, seguido do ácido zoledrônico e do pamidronato. O custo do denosumabe representou cerca de 75% dos custos totais de tratamento de metástase óssea, enquanto os bisfosfonatos representaram cerca de 15%.

Em ambas as análises (câncer de mama e outros tumores sólidos), a efetividade do denosumabe foi superior. No caso da análise de câncer de mama, o pamidronato foi o medicamento que apresentou a pior efetividade.

O maior custo direto e maior efetividade associados ao tratamento de metástases ósseas secundárias a câncer de mama e outros tumores sólidos, foi evidenciada no uso denosumabe. No modelo de Markov para câncer de mama, o pamidronato foi a opção mais custo-efetiva. A RCEI do ácido zoledrônico em relação ao pamidronato foi de R$ 5.935,60 por ERE evitado, enquanto a RCEI do denosumabe em relação ao ácido zoledrônico foi de R$17.929,09 por ERE evitado. No modelo para outros tumores sólidos, o ácido zoledrônico foi a opção mais custo-efetiva, e a RCEI do denosumabe vs. ácido zoledrônico foi de R$ 26.061,90 por ERE evitada. Os resultados se mantiveram nas análises de sensibilidade, o que indica a robustez dos resultados.

Na análise de impacto orçamentário em cinco anos, o cenário menos oneroso foi o de uso do ácido zoledrônico independentemente do tipo de tumor primário, de cerca de 500 milhões de reais. A introdução do denosumabe resultou em aumento significativo do impacto, variando de 6,1 a 11,8 bilhões de reais em cinco anos.

Na incorporação de novas tecnologias, como o denosumabe, as relações entre custos e efetividades dos medicamentos para o tratamento de metástases ósseas são fatores importantes para a tomada de decisão. Entretanto, deve-se considerar também, aceitabilidade e viabilidade de incorporação, valores e preferências dos pacientes e os aspectos legais associados à incorporação.

Referências

REFERÊNCIAS

[1] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria-Executiva, Área de Economia da Saúde e Desenvolvimento. Avaliação de Tecnologias em Saúde: Ferramentas para a Gestão do SUS. Brasília; 2009.

[2] Marques FB. Avaliação d tecnologias em saúde: perspectiva geral. Ver Port Clin Geral. 2008;24:705-707.

[3] Elias FTS. A importância da avaliação de tecnologias em saúde para o Sistema Único de Saúde. Boletim do Instituto de Saúde. 2013;14:143-151.

[4] Cohen DJ, Reynolds MR. Interpreting the Results of Cost-Effectiveness Studies. Journal of the American College of Cardiology. 2008;52(25):2120-2126.

[5] Shih YT, Halpern MT. Economic Evaluations of Medical Care Interventions for Cancer Patients: How, Why, and What Does it Mean? CA Cancer J Clin. 2008;58:231-244.

[6] Whyte P, Hall C. The role of Health Technology Assessment in Medicine Pricing and Reimbursement. HAU [Internet]. 2013 jun [citado 2019 jul 7]. Disponível em: https://haiweb.org/wp-content/uploads/2015/08/HTA-final-Aug2013a1.pdf

[7] Elias FTS. Avaliação de Tecnologias em Saúde: propósito e desenvolvimento no mundo e no país. In: Toma TS, Pereira TV, Vanni T, Barreto JOM, organizadores. Avaliação de Tecnologias de Saúde & Políticas Informadas por Evidências. São Paulo: Instituto de Saúde, 2017. p.15-27.

[8] Silva EN, Silva MT, Elias FTS. Sistemas de Saúde e Avaliação de Tecnologias em Saúde. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MC, organizadores. Avaliação de Tecnologias em Saúde. São Paulo: Artmed; 2010; p. 419-432.

[9] Polanczyk CA, Vanni T, Kuchenbecker RS. Avaliação de Tecnologias em Saúde no Brasil e no Contexto Internacional. In: Nita ME, Secoli SR, Nobre MC, organizadores. Avaliação de Tecnologias em Saúde. São Paulo: Artmed; 2010; p. 433-449.

[10] Parmelli E, Amato L, Oxman AD, Alonso-Coello P, Brunetti M, Moberg J, et al. GRADE Evidence to Decision (EtD) framework for coverage decisions. International Journal of Technology Assessment on Health Care. 2017;33(22):176-82.

[11] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Política Nacional de Gestão de Tecnologias em Saúde. Brasília; 2010.

[12] Bruner DW. Cost-Effectiveness and Palliative Care. Seminars In Oncology Nursing.

1998:14(2):164-167.

[13] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. Brasília; 2015.

[14] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS [internet]. Brasília; 2016-2019. [atualizado 2019; citado 2019 jul. 7]. Disponível em: http://conitec.gov.br

[15] Brasil. Decreto n. 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, 22 dez. 2011.

[16] Howard DH, Bach PB, Berndt ER, Conti RM. Pricing in the Market for Anticancer Drugs. Journal of Economic Perspectives, 2015;29(1):139-62.

[17] Light DW, Kantarjian H. Market spiral pricing of cancer drugs. Cancer. 2013;119(22)3900-3902.

[18] Barros R. Oncologia: Avanços e Desafios para o SUS. In: Fóruns Estadão-Saúde. São Paulo; 2016.

[19] Gadelha MIP. A assistência Oncológica e os 30 Anos do Sistema Único de Saúde. Rev Bras Cancerol. 2018;64(2):237-245.

[20] Portal da Transparência [internet]. Brasília; 2019. [citado 2019 jul. 1]. Disponível em: http://portaltransparencia.gov.br/funcoes/10-saude?ano=2019

[21] Ubel P. Cancer Drugs Aren't as Cost-Effective As They Used to Be. Forbes, 2015.

[22] Cohen D. Cancer drugs: high price, uncertain value. BMJ. 2017;359:j4543.

[23] Dahl BJ. The costs of oncology drugs: A pharmacy perspective, part 2. Fed Pract. 2016;33(7):35-39.

[24] Prasad V, Mailankody S. Research and development spending to bring a single cancer drug to market and revenues after approval. JAMA Intern Med.2017;177(11):1569-1575.

[25] Organização Pan-Americana da Saúde. Área de Tecnologia, Atenção à Saúde e Investigação. O acesso aos medicamentos de alto custo nas Américas: contexto, desafios e perspectivas. Brasília; Organização Pan-Americana da Saúde; 2009.

[26] Organização Pan-Americana da Saúde [internet]. Brasília; 2019 [atualizado 2018; citado 2019 mai. 26]. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094.

[27] Instituto Nacional Do Câncer (INCA). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. Rio de Janeiro, 2008.

[28] Instituto Nacional Do Câncer (INCA). Estimativa 2018: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro, 2017.

[29] Riihimäki M, Hemminki A, Fallah M, Thomsen H, Sundquist K, Hemminki K. Metastatic Sites and Survival in Lung Cancer. Lung Cancer. 2014;86(1):78-84.

[30] Coleman RE. Metastatic Bone Disease: Clinical Features, Pathophysiology and Treatment strategies. Cancer treatment Reviews. 2001;27:165-176.

[31] Body JJ, Pereira J, Sleeboom H, Maniadakis N, Terpos E, Acklin YP, et al. Health Resource Utilization Associated with Skeletal-Related Events: Results from a Prospective European Study. Eur J Health Econ. 2016;17:711-721.

[32] Félix J, Andreozzi V, Soares M, Borrego P, Gervásio H, Moreira A. Hospital resource utilization and treatment cost of skeletal-related events in patients with metastatic breast or prostate cancer: estimation for the Portuguese National Health System. Value Health. 2011;14(4):499-505.

[33] Lüftner D, Lorusso V, Duran I, Hechmati G, Garzón-Rodriguez C, Ashcroft J, et al. Health resource utilization associated with skeletal-related events in patients with advanced breast cancer: results from a prospective, multinational observational study. Springer Plus. 2014;2:328.

[34] Painel de Preços/ Ministério da Economia [internet]. Brasília; 2019. [atualizado 2019, citado 2019 mai 20]. Disponível em: http://paineldeprecos.planejamento.gov.br.

[35] Food and Drug Administration (FDA). Supplement BLA Approval (Xgeva) [internet]. Maryland; 2010 [citado em 2019 jul. 7]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/appletter/2010/125320s007ltr.pdf.

[36] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) [internet]. Brasília; 2016 [citado em 2019 jul. 7]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351898647201689/?substancia=25309.

[37] Steger GG, Bartsch R. Denosumab for the treatment of bone metastases in breast cancer: evidence and opinion. Ther Adv Med Oncol. 2011;3(5):233-243.

[38] Noyes K HR. Evidence from Cost-Effectiveness Research. The Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics. 2004;1(3):348-55.

[39] Instituto Nacional do Câncer [internet]. Rio de Janeiro; 1996-2019. [atualizado 2019; citado 2019 jun 25]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer.

[40] Instituto Nacional Do Câncer (INCA). Estimativa 2016: Incidência de câncer no Brasil [internet]. Rio de Janeiro; 1996-2019. [atualizado 2018; citado 2019 jul. 7]. Disponível em: https://www.inca.gov.br/en/node/2396.

[41] DeCS [internet]. Descritores em Ciências da Saúde; 2019. Disponível em: http://pesquisa.bvsalud.org/portal/decs-locator/?lang=pt. Acesso em 19 mai. 2019.

[42] Gupta GP, Massaguaré J. Bone metastses: Building a framework. Cell. 2006;127(4):679-695.

[43] Mundy GR. Metastasis to Bone: Causes, Consequences and Therapeutic Opportunities. Nature. 2002;2(8):584-593.

[44] Yin JJ, Pollock CB, Kelly K. Mechanisms of Cancer Metastasis to the bone. Cell Research. 2005;15(1):57-62.

[45] Boyce BF, Yoneda T, Guise. Factors Regulating the Growth of Metastatic Cancer in Bone. Endocrine-Related Cancer. 1999;6:333-347.

[46] Jones DH, Nakashima T, Sanchez OH, Kozieradzki I, Komarova SV, Sarosi I. Regulation of Cancer Cell Migration and Bone Metastasis by RANKL. Nature. 2006;440(30):692-696.

[47] Choudhury KB, Mallik C, Sharma S, Choudhury DB, Maiti S, Roy C. A randomized conrolled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis. Indian J Palliat Care. 2011; 17(3):210-218.

[48] Wilkinson AN, Viola R, Brundage MD. Managing Skeletal Related Events Resulting From Bone Metastases. BMJ, 2008;337:1101-1105.

[49] Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of Malignancy: An Update on Pathogenesis and Management. N Am J Med Sci. 2015;7(11):483-493.

[50] Grávalos C, Rodríguez C, Sabino A, Seguí MA, Virizuela JA, Carmona A, et al. SEOM Clinical guideline for bone metastases from solid tumours (2016). Clin Trans Oncol. 2016;18(12):1243-1253.

[51] Aapro M, Saad F, Costa L. Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in Cancer Patients with Bone Metastases. Oncologist. 2010;15:1147-1158.

[52] Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal

morbidity. Clin Cancer Res 2006;12:6243s–6249s.

[53] Costa L, Badia X, Chow E, Lipton A, Wardley A. Impact of skeletal complications on patients' quality of life, mobility, and functional independence. Support Care Cancer 2008;16:879–889.

[54] Coleman R BJ, Aapro M, Hadji P, Herrstedt J. Bone health in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology. 2014;25:124-37.

[55] Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, Fornier MN, Gagel RF, Kumar R, et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. JNCCN. 2013;11(3):S1-S51.

[56] Sousa S, Clézardin P. Bone-Targeted Therapies in Cancer-Induced Bone Disease. Calcif Tissue Int. 2018;10(22):227-250.

[57] Mendelsohn J PG. From Bench to Bedside with Targeted Therapies. In: Meloni D, editor. The Molecular Basis of Cancer. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 522-30.

[58] Husaini HA, Wheatley-Price P, Clemons, Shepherd FA. Prevention and Management of Bone Metastases in Lung Cancer: A Review. Journal of Thoracic Oncology. 2009;4(2):251-259.

[59] Zustovich F, Fabiani F. Therapeutic Opportunities for Castration-Resistant Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. Critical Reviews in Oncology/ Hematology. 2014;91:197-209.

[60] Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: Pamidronate Disodium [internet]. [atualizado 2014; citado 2016 jul. 27]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021113s017lbl.pdf.

[61] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Pamidronato Dissódico – Bula para profissionais da saúde [internet]. [citado 2016 jul. 27]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=23791592016&pIdAnexo=3946869.

[62] Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: Zometa→ (zoledronic acid) [internet]. [atualizado 2014; citado 2016 jul. 27]. Disponível em: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021223s028lbl.pdf.

[63] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Zometa→ (Ácido Zoledrônico) – Bula para profissionais da saúde [internet]. [citado 2016 jul 27]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=7927912015&pIdAnexo=2836807.

[64] Machado M, Cruz LS, Tannus G, Fonseca M. Efficacy of clodronate, pamdronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Thera. 2009;31(5):962-979.

[65] Coleman RE. Risks and benefits of bisphosphonates. Brit J Canc. 2008;98:1736-1740.

[66] Pageau SC. Denosumab. mAbs. 2009;1(3):210-215.

[67] Food and Drug Administration (FDA). Highlights of prescribing information: Xgeva (Denosumab); [internet]. [cited on 2016 Jul 27]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf.

[68] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). XGEVA (Denosumabe) – Bula para profissionais da saúde [internet]. [citado 2019 jul 7]. Disponível em: https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351105903201945/?substancia=25309

[69] Amgen. Xgeva (Denosumab); [internet]. [cited on 2016 Jul 27]. Available from: http://www.amgen.com.br/~/media/amgen/full/www-amgen-com/www-amgen-com-br/pdf/products/xgeva_patient.ashx?la=pt-BR. Accessed 2016 Jul 25.

[70] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa nº 101070288 – Prolia [internet]. [cited on 2017 Apr 11]. Available from: https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail&anvisaId=102440008. Accessed 2017 Apr 10.

[71] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro Anvisa nº 106750158 – Xgeva [internet]. [cited on 2017 Apr 11]. Available from: https://www.smerp.com.br/anvisa/?ac=prodDetail2&anvisaId=106750158. Accessed 2017 Apr 10.

[72] Lipton A FK, Stopeck AT, Henry DH, Brown JE, Yardley DA. Superiority of Denosumab to Zoledronic Acid for Prevention of Skeletal-Related Events: A combined Analysis of 3 Pivotal, Randomized, Phase 3 Trials. Eur J Cancer. 2012;48:3082-92.

[73] Jehn CF, Diel I, Overkamp F, Kurth A, Schaefer R, Miller K, Lüftner D. Management of Metastatic Bone Disease Algorithms for Diagnostics and Treatment. Anticancer Research. 2016;36:2631-8.

[74] British Association of Urologic Surgeons. Systemic Management of Metastatic Bone Disease: Guidelines on Treatment. Londres; s.d.

[75] Matsumoto DY, Manna MCB. Síndrome da Compressão Medular. In: Manual de Cuidados Paliativos ANCP; 2012; p. 243-6.

[76] Salazar OM, da Motta NW, da Cruz JC, Carvalho H. Tumores Avançados. In: Seminários de Radioterapia. Rio de Janeiro: INCA; 2001; p. 117-143.

[77] Cathomas R, Bajory Z, Bouzid M, Ghoneimy AE, Gillessen S, Gonçalves F, Kacso G, Kramer G, Milecki P, Pacik P, Tantawy W, Lesniewski-Kmak K. Management of Bone Metastases in Patients with Castration Resistant Prostate Cancer. Urol Int. 2014;92:377–86.

[78] Araujo JLV, Veiga JCE, Figueiredo EG, barboza VR, Daniel JW, Panagopoulos AT. Manejo das neoplasias metastáticas da coluna - uma atualização. Rev Col Bras Cir. 2013;40(6):508-14.

[79] Brasil. Cuidados paliativos oncológicos: controle de sintomas. In: Ministério da Saúde| Instituto Nacional de Câncer, editor. Rio de Janeiro: INCA; 2001

[80] Gulia A, Byregowda S, Panda PK. Palliative care in musculoskeletal oncology. Ind J Palliat Care. 2016;22:244-51.

[81] Hailey D MK, Aleman A, Bakri R. The Influence of Health Technology Assessment: A conceptual paper – INAHTA; 2014 [internet].[citado em 2019 jul. 1]. Disponível em: http://www.inahta.org/wp-content/uploads/2014/03/INAHTA_Conceptual-Paper_Influence-of-HTA1.pdf.

[82] Soárez PC, Soares MO, Novaes HMD. Modelos de Decisão para Avaliações Econômicas de Tecnologias em Saúde. Ciência & Saúde Coletiv. 2014;19(10):4209-22.

[83] Greenberg D, Earle C, Fang C, Eldar-Lissai A, Neumann PJ. When is Cancer Care Cost-Effective? A Systematic Overview of Cost-Utility Analysis in Oncology. 2010;102(2):82-88.

[84] Novaes MHD, Elias FTS. Use of health technology assessment in decision-making processes by the Brazilian Ministry of Health on the incorporation of technologies in the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Pública. 2013;29(Supl):S7-16.

[85] Goodman CS. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. Bthesda MD: National Library Medicine (US); 2014.

[86] Oxford Centre for Evidence Based Medicine. [internet]. Oxford; 2009. [citado 2019 jul. 1]. Disponível em: https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/.

[87] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ (Clinical research ed). 2008;336(7650):924-6

[88] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília; 2015.

[89] Tonon LM, Tomo TT, Secoli SR. Farmacoeconomia: análise de uma perspectiva inovadora na prática clínica da enfermeira. Texto Contexto Enferm. 2008;17(1):177-182.

[90] Rascati K. Introdução à Farmacoeconomia. Porto Alegre: Artmed; 2010. 280p.

[91] Curl PK, Kahn JG, Ordovas K, Elicker BM, Naeger DM. Understanding Cost-Effectiveness Analyses: An Explanation Using Three Different Analyses of Lung Cancer Screening. American Journal of Roentgenology. 2015;205(2):344-347.

[92] Drummond MF SM, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. New York: Oxford University Press; 2015. Introduction to Economic Evaluation; p. 1-17.

[93] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006. Introduction; p. 1-13.

[94] Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford: Oxford University Press; 2011. Economic evaluation in healthcare; p. 7-37.

[95] Goold SD, Vijan S. Normative Issues in Cost-Effectiveness Analysis. J Lab Clin Med. 1998;132(5):376-382.

[96] Tappenden P, Chilcott J, Ward S, Eggington S, Hind D, Hummel S. Methodological Issues in the Economic Analysis of Cancer Treatments. European Journal of Cancer. 2006;42:2867-2875.

[97] Miller JD, Foley KA, Russell MW. Current challenges in health economic modeling of cancer therapies: a research inquiry. Am Health and Drug Benefits. 2014;7(3):153-162.

[98] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006. Further developments in decision analytic models for economic evaluation; p. 46-76.

[99] Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford: Oxford University Press; 2011. Decision analytic modelling: Markov Models; p. 211-248.

[100] Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL, Wordsworth S. Applied methods of cost-effectiveness analysis in health care. Oxford: Oxford University Press; 2011. Representing uncertainty in decision analytic models; p. 250-265.

[101] Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. New York: Oxford University Press; 2006.Decision making, uncertainty, and value of information; p. 165-200.

[102] Xie J, Diener M, Sorg R, Wu EQ, Namjoshi M. Cost-Effectiveness of Denosumab Compared with Zoledronic Acid in Patients with Breast Cancer and Bone Metastases. Clinical Breast Cancer. 2012;12(4):247-58.

[103] Xie J, Namjoshi M, Wu EQ, Parikh K, Diner M, Yu AP, Guo A, Culver KW. Economic Evaluation of Debosumab Compared with Zoledronic Acid in Hormone-Refractory Prostate Cancer Patients with Bone Metastases. 2011;17(8):621-34.

[104] Snedecor SJ, Carter JS, Kaura S, Botteman MF. Cost-Effectiveness of Denosumab versus Zoledronic Acid in the Management of Skeletal Metastases Secondary to Breast Cancer. Clinical Therapeutics. 2012;34(6):1334-49.

[105] Snedecor SJ, Carte 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.

[106] Stopeck A, Rader M, Henry D, Danese M, Halperin M, Cong Z, Qian Y, Dansey R, Chung K. Cost-effectiveness of denosumab vs. zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States. J Med Econ. 2012;15(4):712-23.

[107] Matuoka JY, Kahn JG, Secoli SR. Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of bone metastases from solid tumors: a systematic review. 20. 2019;4:487 99.

[108] Sullivan SD MJ, Augustovski F, Caro JJ, Lee KM, Minchin M, Orlewska E, Penna P, Marrios JMR, Shau WY. Budget Impact Analysis - Principles of Good Practice:

Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Analysis Good Practice II Task Force. Value in Health. 2014;17:5-14.

[109] Garattini L vdVK. Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. Eur J Health Econ. 2011;12:499-502.

[110] Seguí MA DI, Roldán C, Oyagüez I, Casado MA, Gutiérrez L, Gasquet JA, Isla D. Análiss del impacto presupuestario de denosumab para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos en España. Pharmacoecon Span Res Artic 2015;12:83-92.

[111] Lothgren M RE, Schmidt L, Habacher W, Lundkvist J, Pfeil AM, Biteeva I, Vrouchou P, Bracco A. Cost per patient and potential budget implications of denosumab compared with zoledronic acid in adults with bone metastases from solid tumours who are at risk of skeletal-related events: ans analysis for Austria, Sweden and Switzerland. Eur J Hosp Pharm. 2013;20:227-31.

[112] Santos CMC, Pimenta CAM, Nobre MRC. A estratégia PICO para construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev Latino-am Enfermagem. 2007;15(3):508-11.

[113] Poon M, Zeng L, Zhang L, Lam H, Emmnegger U, Wong E, et al. Incidence of Skeletal-related Events Over Time from Solid Tumour Bone Metastases Reported in Randomised Trials Using Bone-modifying Agents. Clinical Oncology. 2013;25:435-444.

[114] D'orornzoS, Coleman R, Brwn J, Silvestris F. Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. J Bone Oncol. 2019;15:1-12.

[115] Zhang H, Zhu W, Biskup E, Yang W, Yang Z, Wang H, et al. Incidence, risk factors and prognostic characteristics of bone metastases and skeletal-related events (SREs) in breast cancer patients: A systematic review of the real world data. J Bone Oncol. 2018;11:38-50.

[116] Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Stegger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010;28(35):5132-9.

[117] Henry D, Vadhan-Raj S, Hisrch V, von Moos S, Hungria V, Costa L, et al. Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus

zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. Support Care Cancer. 2014;22(3):679-87.

[118] Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsch L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011; 377(9768):813-22

[119] Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (DATASUS) [internet]. Brasília; 2019. [atualizado 2019, citado 2019 mai 5]. Disponível em: http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp

[120] Hortobagyi GN, Theriault RL, Lipton A, Porter L, Blayney D, Sinoff C, et al. Long-Term Prevention of Skeletal Complications of Metastatic Breast Cancer With Pamidronate. J Clon Oncol 16(6):2038-2034.

[121] Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, Simone J, Knight RD, Mellars K, et al. Pamidronate Prevents Skeletal Complications and Is Effective Palliative Treatment in Women with Breast Carcinoma and Osteolytic Bone Metastases: Long Term Follow-Up of Two Randomized, Placebo-Controlled Trials. Cancer. 200;88(5):1081-1090.

[122] Rosen LS, Gordon DH, Dugan Jr W, Major P, Eisenberg PD, Provencher L, et al. Zoledronic Acid Is Superior to Pamidronate for the Treatment of Bone Metastases in Breast Carcinoma Patients with at Least One Osteolytic Lesion. Cancer. 2004;100(1):36-43.

[123] Kohno N, Aogi K, Minami H, Nakamura S, Asaga T, Iino Y, et al. Zoledronic Acid Significantly Reduces Skeletal Complications Compared With Placebo in Japanese Women With Bone Metastases From Breast Cancer: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. 2005;23(15):3314-3321.

[124] Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among men with prostate cancer: a population-based analysis of US Medicare beneficiaries, 1999-2006. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2011; 14(2):177-83.

[125] Sathiakumar N, Delzell E, Morrisey MA, Falkson C, Yong M, Chia V, et al. Mortality following bone metastasis and skeletal-related events among women with breast cancer: a population-based analysis of U.S. Medicare beneficiaries, 1999-2006. Breast Cancer Res Treat. 2012;131(1):231-8.

[126] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [internet]. Brasília; 2017. [citado 2019

abr. 7]. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/.

[127] International Agency for Reasearch on Cancer – WHO: Cancer Today [internet]. Geneva; 2018. [atualizado 2018; citado 2019 abr. 7]. Disponível em: http://gco.iarc.fr/today/onlineanalysismap?v=2018&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=2&statistic=1&prevalence=1&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=5&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=naturalearth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&rotate=%255B10%252C0%255D.

[128] Ibrahim A, Scher N, Sridhara R, Li N, Chen G, Leighton J, et al. Approval summary for zoledronic acid for treatment of multiple myeloma and cancer metastases. Clin Cancer Res. 2003;9(7):2394-9.

[129] Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, Howell A, Belch A, Makey J et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double-blind, multicenter, comparative trial. Cancer. 2003; 98(8):1735-44.

[130] Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, Yanagihara SR, Hisrh V, Krzakowski , et al. Long-Term Efficacy and Safety of Zoledronic Acid in the Treatment of Skeletal Metastases in Patients with Nonsmall Cell Lung Carcinoma and Other Solid Tumors: A Randomized, Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Clin Cancer Res. 2003;9(7): 2394-9.

[131] Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário: Manual para o Sistma de Saúde do Brasil. Brasília; 2014.

[132] Vinholes J. Uso de bisfosfonatos em metástases ósseas. Rev Bras Oncol Clin. 2004;1(2):27-33.

[133] Goeree R, Burke N, O'Reilly D, Manca A, Blackhose G, Tarride JE. Transferability of economic evaluations: approaches and factors to consider when using results from one geographic area for another. Curr Med Res and Opin. 2007;23(4):671-682.

[134] Drummond M, Barbieri M, Cook J, Glick HA, Lis J, Malik F, et al. Transferability of economic evaluations across jurisdictions: ISPOR Good Research Practices Task

Force report. Value in Health. 2009;12(4):4019-18.

[135] Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) Statement. Value in Health. 2013;16:e1-e5.

[136] Macedo F, Ladeira K, Pinho F, Saraiva N, Bonito N, Pinto L, et al. Bone metastases: na overview. Oncol Rev. 2017;11(321):43-49.

[137] Kong P, Yan J, Liu D, Ji Ye, Wang Y, Zuang J. Skeletal-related events and overall survival of patients with bone metastasis from nonsmall cell lung cancer – A retrospective analysis. Medicine. 2017;96(51):1-6.

[138] Svensson E, Chistiansen CF, Ulrichsen SP, Rørth MK, Sørensen HT. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. BMJ Open. 2017;7:1-7.

[139] Klaassen Z, Howrd LE, de Hoedt A, Amling CL, Aronson WJ, Cooperberg MR, et al. Factors Predicting Skeletal-Related Events in Patients With Bone Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. Cancer. 2017;123(9): 1528–1535.

[140] Sullivan SD, Mauskopf JA, Augustovski F, Caro JJ, Le KM, Minchin M. Budget Impact analysis – Principles of Good Practice: Report of the ISPOR 2012 Budget Impact Anlaysis Good Practice II Task Force. Value in Health. 2014;17(S14):5-14

[141] Organização Mundial da Saúde. Choosing interventions that are cost-effective [internet]. Geneva;2014. [citado 2019 jun. 18]. Disponível em: http://www.who.int/choice/en.

[142] Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. Bulletin of the World Health Organization. 2015;93:118-124.

[143] Betram MY, Lauer JA, De Joncheere K, Edejer T, Hutubessy R, Kieny MP, et al. Cost–effectiveness thresholds: pros and cons. Bulletin of the World Health Organization. 2016;94:925-930.

Apêndices

APÊNDICES

Apêndice A

Artigo de revisão sistemática de estudos econômicos comparando denosumabe a bisfosfonatos

Author's personal copy

The European Journal of Health Economics
https://doi.org/10.1007/s10198-018-1011-1

ORIGINAL PAPER

CrossMark

Denosumab versus bisphosphonates for the treatment of bone metastases from solid tumors: a systematic review

Jessica Y. Matuoka[1,2] · James G. Kahn[3] · Silvia R. Secoli[1]

Received: 25 August 2017 / Accepted: 23 October 2018
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

Background Bone metastases are highly prevalent in breast, prostate, lung and colon cancers. Their symptoms negatively affect quality of life and functionality and optimal management can mitigate these problems. There are two different targeted agents to treat them: bisphosphonates (pamidronate and zoledronic acid) and the monoclonal antibody denosumab. Estimates of cost-effectiveness are still mixed.

Objective To conduct a systematic review of economic studies that compares these two options.

Method Literature search comprised eight databases and keywords for bone metastases, bisphosphonates, denosumab, and economic studies were used. Data were extracted regarding their methodologic characteristics and cost-effectiveness analyses. All studies were evaluated regarding to its methodological quality.

Results A total of 263 unique studies were retrieved and six met inclusion criteria. All studies were based on clinical trials and other existing literature data, and they had high methodological quality. Most found unfavorable cost-effectiveness for denosumab compared with zoledronic acid, with adjusted ICERS that ranged from $4638–87,354 per SRE avoided and from US$57,274–4.81 M. per QALY gained, which varied widely according to type of tumor, time horizon, among others. Results were sensitive to drug costs, time to first skeletal-related event (SRE), time horizon, and utility.

Conclusions Denosumab had unfavorable cost-effectiveness compared with zoledronic acid in most of the included studies. New economic studies based on real-world data and longer time horizons comparing these therapeutic options are needed.

Keywords Neoplasms · Diphosphonates · Denosumab · Economics · Pharmaceutical · Cost-effectiveness analyses

JEL I1

Introduction

Bone metastases are the most common type of metastasis for breast, prostate, colon, and lung cancer. Approximately, 65–75% of breast and prostate cancer patients and 15–40% of colorectal and lung cancer patients have evidence of bone metastases [1–3].

✉ Jessica Y. Matuoka
jessica.matuoka@usp.br

1 School of Nursing of the University of Sao Paulo, 419, Eneas de Carvalho Aguiar Avenue, Sao Paulo 05403-000, Brazil

2 Hospital Universitario of the University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil

3 University of California San Francisco, San Francisco, United States

Bone metastases have different presentations and less frequently are silent. The most prevalent symptom of bone metastasis is pain (75%) [4], which is commonly severe and hard to manage. Osteolysis is thought to be responsible for bone pain, though exact mechanisms are undetermined [5].

Skeletal-related events (SREs) are common complications of bone metastases and occur in 46–68% of patients with bone metastases. SREs are related to pathologic fractures, spinal cord compression, need for bone radiation or bone surgery. Such conditions increase mortality rates and treatment costs [1–3].

These complications can significantly decrease quality of life, resulting in emotional distress and short- or long-term functionality decline [1–3]. Those can lead to productivity loss and work absenteeism on the onset of the event [6] and result in cost increase to the social security system. Thus, such events must be prevented.

Published online: 31 October 2018

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

Currently, two classes of drugs are used for the treatment of bone metastases: bisphosphonates (e.g., clodronate, ibandronate, zoledronate, and pamidronate) and monoclonal antibodies (denosumab).

Bisphosphonates are the first target-specific drugs for bone tissue. They are deposited in sites of active bone remodeling, and the mechanism of action is related to the inhibition of osteolysis by the osteoclasts and induction of apoptosis of those cells [1, 7, 8].

Different generations of bisphosphonates are available, and some studies that compared the efficacy of different bisphosphonates showed that zoledronate is more efficacious compared with others [2, 3, 9]. However, other types of bisphosphonates have also been approved for use in bone metastases (e.g., pamidronate and ibandronate), although their use is limited by the type of bone lesion [10].

Bisphosphonates are administered through intravenous infusion and are usually well-tolerated. The most common adverse events (AEs) are fever, gastrointestinal symptoms, anemia, renal insufficiency, musculoskeletal pain, hydroelectrolytic imbalance, and, less commonly, osteonecrosis of the jaw [9, 11]. Zoledronic acid has been approved for the treatment of bone metastases from all types of solid tumors, osteoporosis, Paget's disease, and tumor-induced hypercalcemia [12]; the recommended dosage is 4 mg I.V. every 3–4 weeks, and the infusion time should not be less than 15 min [11].

Meanwhile, denosumab is a monoclonal antibody that inhibits the protein RANKL, which is essential for the differentiation, function, and survival of osteoclasts, thus inducing bone loss [13, 14]. It is generally well-tolerated by patients, and the most common AEs are fatigue, nausea, hypophosphatemia, and dyspnea. Less commonly, osteonecrosis of the jaw and hypocalcemia can occur [8, 14]. Recent studies have shown the efficacy and safety of denosumab for the treatment of bone metastasis [13].

In Europe and the United States, denosumab has been approved for use in the management of bone metastases from all solid tumors, multiple myeloma, and osteoporosis [12].

Treatments for bone metastasis are usually long and very costly. Technological and scientific advances often lead to the introduction of new treatment options that are increasingly sophisticated and expensive. However, limited financial resources can result in several barriers for introducing novel treatments in the market [15, 16].

In addition, the increasing interest and demand for new medical technologies oblige health professionals and decision makers to adopt more robust tools, particularly those deriving from economic analyses, as an aid for decision-making [17–19]. Although decision-making is a slow process, it is increasingly supported by systematic reviews and meta-analyses.

Different economic studies comparing denosumab with zoledronic acid have been conducted, and the results are mixed. Considering the high prevalence of bone metastasis, its impact on quality of life, and the economic influence it may have on the health system, determining the scope of available information on this issue and the best available evidence to make better informed decisions is important.

Aim

This study aimed to conduct a systematic review of economic studies that compare bisphosphonates with denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumors.

Method

A systematic literature review of economic studies that compare the most used therapies for the treatment of bone metastasis was conducted.

We used the PICO strategy [20], in which the question "Is denosumab cost-effective compared with bisphosphonates (zoledronic acid and pamidronate) for the treatment of bone metastasis from solid tumors?" was used. **P**atients were those who had bone metastasis from solid tumors; **I**ntervention was denosumab; **C**omparison was bisphosphonates; **O**utcome was treatment incremental cost-effectiveness per SRE avoided.

This review was conducted following different steps. First, the Cochrane and Joanna Briggs Institute (JBI) databases were searched for existing systematic reviews on the subject. Second, keywords and synonyms related to bone metastases, bisphosphonates (pamidronate and zoledronic acid), denosumab, and economic studies were searched to compose the search strategy on each database. Third, these terms were combined through Boolean operators (AND/OR).

The following databases were searched in February 2017 and updated in July 2017: Cochrane, Embase, JBI, Lilacs, PubMed, Scopus, and Web of Science. After selection of the studies, their references were checked for any missing study that could contribute to the results of this review.

Studies were included if their sample comprised patients who had bone metastases from solid tumors, if the studies were complete economic studies of cost-effectiveness or cost utility, and if they compared denosumab with bisphosphonates. Studies were excluded if they included patient samples who had conditions other than bone metastases (e.g., menopause and multiple myeloma), if they did not present data on cost and effectiveness, if they did not directly compare the interventions of interest, or if the complete original

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

article was not available. The search was not limited by time, and only studies in English, Spanish, or Portuguese were included.

If any doubts regarding selection, inclusion, and assessment arise, a second reviewer would be consulted.

Results were presented in a flow diagram representing the search process among databases, adapted from the PRISMA statement [21]. Data were divided into categories for extraction and are presented in tables. One table included contextual characteristics of the studies, and the other presented economic data.

Economic data was used to evaluate the cost-effectiveness of denosumab compared to bisphosphonates by dividing the included studies into two groups, according to their outcome—SREs avoided or QALYs gained. All inputs were adjusted for the year of 2017, adjusted by 3% per year, as recommended by the Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine [22]. Studies that presented costs in currencies other than US Dollars had those data exchanged considering currencies in July 1st, 2017.

All included articles were assessed using the JBI Critical Appraisal tool for Economic Evaluations [23] regarding its methodological quality. It is an 11-item scale in which the reviewer indicates the presence/absence or unclearness regarding relevant information that must be considered in an economic study.

Finally, studies were classified in levels of evidence based on the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine—Levels of Evidence [24]. In this tool, one should consider the study design that generated evidence and specific methodological characteristics for different question types, including economics and decision-making.

Tables about the general characteristics of the study (i.e., country, journal, database etc.), the cost-effectiveness analysis and adjusted ICERs, methodological characteristics and methodological quality were provided.

Results

Search strategies retrieved 330 articles, with 67 being duplicates. Of the remaining 263 articles, 33 were selected by the title for abstract assessment, and 10 for full article review. Six studies were included in this article following the selection criteria.

Figure 1 shows the steps of the search process through a flow diagram.

Studies were excluded due to the following reasons: study methodology other than economic evaluations (reviews of literature, phase III trials, updates, and author correspondence), unavailability of the complete study (poster presentations in scientific events), did not include patients with bone metastases from solid tumors (multiple myeloma and osteoporosis), did not include treatment or comparison of interest, or the study addressed other issues, e.g., disease

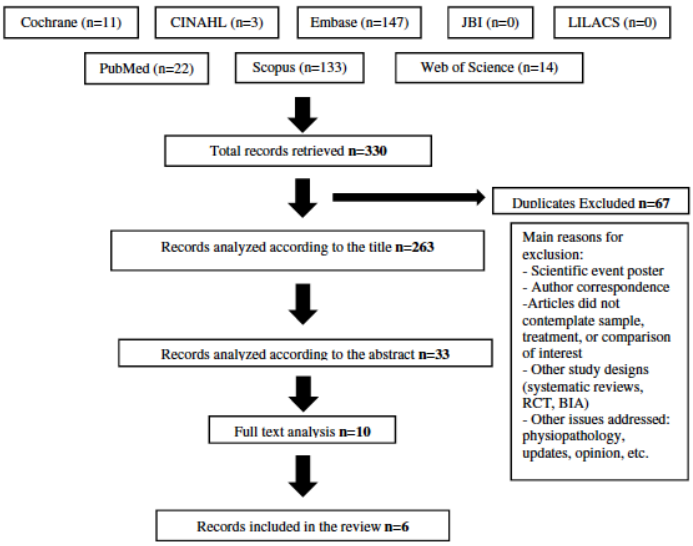


Fig. 1 Flow diagram of the search strategy for the systematic review (adapted from the PRISMA statement)

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

physiopathology, treatment updates, and symptom and disease management, among others.

Out of the 33 studies selected based on the abstract, 15 were poster presentations of economic studies in scientific events. Most of these posters were from the United States [25–31] (46.7%); three (20%) had an unclear origin, but were probably from the United States [32–34]; two were from Mexico [35, 36] (13.3%); and the other three were from Spain [37], the Netherlands [38], and Kazakhstan [39].

Five excluded studies were reviews of literature, from which one analyzed the methodological characteristics of the economic studies that evaluated denosumab compared with zoledronic acid [40]; one evaluated the pharmacoeconomics of bisphosphonates in metastatic bone disease but did not compare it with denosumab [10]; one was a health-economic review of zoledronic acid that included only prostate cancer patients [41]; one was an analysis of denosumab in men with castration-resistant prostate cancer that discussed its indications and some economic aspects of the disease [42]; and the remaining was a systematic review of literature of denosumab, which includes a cost-effectiveness analysis, but only included studies published before June 2011 [43]. Thus, this review did not include more recent studies and the potential impact of generic versions of zoledronic acid in their analyses.

Selected articles were in English and published from 2011 to 2013, and all of them were about cost-effectiveness or cost-utility analyses conducted in the United States (S1–S5) or Europe (S6), which shows the scarcity of this type of study in developing or undeveloped countries (Table 1). All included studies were funded by Novartis Pharmaceuticals (S1–S3, and S5) and Amgen Inc. (S4 and S6), developers of zoledronic acid and denosumab, respectively.

All studies were assessed in terms of its methodological quality, and most had a strong methodology and included the main information that economic studies must contain. Only one study and S6 had unclear data that could potentially affect the results, considering it did not present clear information about time adjustments for the analysis and, therefore, did not include all issues that could impact the results. Despite the good results from the methodological assessment, the generalizability of the analyses is unclear, considering all data were retrieved from the existing literature, even though all of them considered the uncertainties originated from the assumptions in the sensitivity analysis (Table 2).

None of the studies were developed from real-world implementation data. Authors used data from phase III trials and evidence from other existing literature that compared the use of zoledronic acid and denosumab for the treatment of bone metastases. All studies used Markov models to perform the economic evaluation from a third-party payer perspective (Table 3).

Moreover, the costs of the drugs, administration, and monitoring and treatment of SREs and AEs were considered in all studies. Outcomes were related to the avoidance of SREs and QALYs gained, according to data provided by phase III clinical trials (Table 4). Four studies considered the incremental costs of SREs avoided (S1 and S2) or QALYs gained (S3 and S5). Three studies presented estimates for both outcomes (S1, S4 and S6).

Despite being analyzed in three different years (2009–2011), in the studies conducted in the United States (S1–S5), the cost of denosumab was almost twice as high as zoledronic acid (Table 4). In three studies (S3, S5 and S6), the authors considered patent expiration of zoledronic acid and included the cost of generic ZA (50% of the price considered) in the sensitivity analysis.

Considering the analyses were performed in different years and costs vary according to inflation, costs and health effects were discounted by 3%, as recommended by the Second Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine [22].

Table 5 shows 2017 adjusted ICERs found in all included studies. As expected, considering inflation rates over the years, ICERs were higher and still above the willingness-to-pay threshold considered in the studies. Only studies S4 and S6 presented their analyses categorized by type of cancer and found lower ICERs per SRE avoided. However, when considered QALYs gained, incremental costs achieve much higher values, which make denosumab not cost-effective relative to zoledronic acid.

Adjusted ICERs for 2017 were high and ranged from US$4638–87,354 per SRE avoided and from 57,274–4.8 M per QALY gained, and differed according to type of primary tumor (Table 5). The economic analyses showed zoledronic acid (83.3%) was cost-effective relative to denosumab. Results were sensitive to drug costs, time to first skeletal event, hazard and rates of SREs, utility values, and time horizons. Most studies found that, even when considered increased willingness-to-pay thresholds, denosumab is unlikely to be cost-effective (Table 4). Only one study out of six (S4) found denosumab to be cost-effective due to its high efficacy (ICER per SRE avoided: US$99,331–15,716; ICER per QALY gained: US$57,274–91,484), at WTP thresholds of US$100,000–200,000.

Based on the recommendations of the Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM), the level of evidence for S1–S5 is 1b, meaning that the study included sensitivity analysis and was based in sensible costs and alternatives. For this level of evidence, the grade of recommendation is A.

Still based on OCEBM, S6 has 3b level of evidence. Even though it comprised cost-effectiveness analysis and performed sensitivity analysis in different settings, data quality is dubious. The study estimated data that were not available for the context (e.g., denosumab prices), which could result

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

Table 1 General characteristics of studies included in the systematic review

Study	Authors	Title	Journal	Publication year	Language	Country	Database
S1	Xie et al. [44]	Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in hormone-refractory prostate cancer patients with bone metastases	J. Manag. Care Pharm	2011	English	United States	Cochrane Web of Science PubMed Embase
S2	Xie et al. [45]	Cost-effectiveness of denosumab compared with zoledronic acid in patients with breast cancer and bone metastases	Clinical Breast Cancer	2012	English	United States	Cochrane Web of Science PubMed Embase CINAHL
S3	Snedecor et al. [46]	Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in the management of skeletal metastases secondary to breast cancer	Clin. Ther.	2012	English	United States	Cochrane Web of Science PubMed Embase CINAHL
S4	Stopeck et al. [47]	Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the United States	J. Med. Econ.	2012	English	United States	Cochrane PubMed Embase CINAHL
S5	Snedecor et al. [48]	Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis	J. Med. Econ.	2013	English	United States	Cochrane PubMed Embase Scopus
S6	Yfantopoulos et al. [49]	The importance of economic evaluations in healthcare decision-making—a case of denosumab versus zoledronic acid from Greece. Third-party payer perspective	Forum Clin. Oncol.	2013	English	Greece	Embase Scopus

in potential bias. This level of evidence has grade of recommendation B.

Discussion

Economic studies are important during budgetary restriction period and global economic crisis because they can provide evidence for informed decision-making. Following that premise, assuming this type of studies should be developed worldwide is logical. It was not our intention to contrast cost-effectiveness publications around the world, but considering this type of literature is consumed by people in different countries, not only in the ones they are developed, it is important to draw attention to the context they were conducted, so consumers can know if the results can be transferred to their own settings.

Considering the findings in the present review, all analyses were conducted in the United States and European countries. Added to that, surprisingly, no studies conducted in Canada were retrieved. This country is known for requiring standardized analyses that follows Canada's national HTA

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

Table 2 Methodological assessment of studies included in the systematic review

Item	S1	S2	S3	S4	S6	S7
Defined question	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Description of alternatives	Y	Y	N	Y	N	Y
Identification of costs and outcomes for each alternative	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Accurate measurement of costs and outcomes	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Credible valuation of costs and outcomes	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Time adjustment for costs and outcomes	Y	NA	Y	Y	Y	U
Incremental analysis	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Conduction of sensitivity analysis	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Inclusion of all issues of concern	Y	Y	Y	Y	Y	U
Generalizability to the setting of interest	U	U	U	U	U	U

N no, *NA* not applicable, *U* unclear, *Y* yes

agency, the Canadian Coordinating Office of Health Technology Assessment (CADTH), to support decision-making about the purchase or coverage of a technology [50, 51]. One possible reason for this fact is that because Canada is a bilingual country (native language being French or English), meaning that if information regarding the drugs of interest were provided by a French-speaking province, those studies would have been excluded from our search strategy.

Noticeably, some presentations in scientific events were retrieved in the search, and some of them were conducted in developing countries, e.g., Mexico and Kazakhstan [34, 35, 38]. It could be due to the fact nations are in different stages in developing health technology assessments focused on economic reviews. Based on the results of the review, Canada, United States and European countries have progressed to determine methods to optimize their resources, whereas others are still beginning this process. For example, in Brazil, efforts to establish health technology assessments based on economic analyses for the decision-making process have been undertaken, beginning in the late 1990s. In 2011, CONITEC, a governmental agency responsible for the health technology assessments, was established and is still in development process [52, 53].

All studies retrieved used data from the existing literature, and built a Markov model based on phase III trials comparing the efficacy of denosumab relative to zoledronic acid for the treatment of metastatic bone disease. Consequently, all the results are based on clinical trial data, that is, following extremely controlled conditions. This means that the data may not always represent real life or the true response to the treatments in real-life conditions. Also, the results are subject to quality of the records and to the restrictions of the available data.

All authors of the economic analyses place the modeling technique as a limitation of their studies. This type of design and analysis are subject to several assumptions that can, or cannot, represent real-life events, which could lead to potential bias [44–49]. Also, a model is a representation of complex events, in this case, the disease process. As any model, it is subject to flaws and can lead to wrong conclusions. Therefore, it is recommended that those assumptions and the model per se be tested in the sensitivity analysis [22].

Considering this, economic studies based on real-life data are desirable so that decisions can be based on more representative data. This does not mean that economic modeling techniques are invalid, but they bring uncertainty regarding transferability of results [51].

All studies showed denosumab use was associated with lower number of SREs, longer times to develop those events, and more QALYs gained when compared with zoledronic acid users. Even though denosumab has numerous benefits compared with zoledronic acid, e.g., easier and faster administration, longer time to SREs, and no need for renal monitoring, it is more expensive. Denosumab can only be cost-effective when high willingness-to-pay thresholds are considered—it would have to be 18–26 times less costly than the estimated total drug cost, which is unlikely to happen [49].

High incremental cost-effectiveness ratios are due to the big difference of drug prices and, despite zoledronic acid's limited effectiveness, the number of SREs observed, and QALYs gained, there is not much difference in incremental effectiveness between both groups [44, 54].

Even though denosumab's superiority compared with zoledronic acid has been proven, its additional benefits are not enough to justify the incremental costs of its use, considering that denosumab's number needed to treat was 7.8 patients-year. It means that 7.8 patients would be needed to treat in 1 year to have one SRE prevented relative to zoledronic acid [55]. A recently published systematic review evaluated the cost-effectiveness of treatments for the management of bone metastasis, and came to the same conclusion when comparing bisphosphonates and denosumab. It adds small health benefits compared to

Apêndice A (continuação)

Author's personal copy

Table 3 Methodological characteristics of studies included in the systematic review

Study	Objective	Type of analysis	Compared treatments	Study perspective	Costs and sources	Outcomes and sources	Time horizon	Analyses (ICER, SA)
S1	To compare the cost-effectiveness of Dmab with ZA for the treatment of bone metastases in men with hormone-refractory prostate cancer	Markov model	Dmab (120 mg every 4 weeks) and ZA (4 mg every 4 weeks)	US third-party payer	Drug costs (CPI), SRE costs (available literature), terminal care and AE costs (US national database), and staff costs (medicare physician fee)	SRE occurrence, SRE history, disease progression, and death (available literature/phase III trials)	1 year and 3 years	ICER—total incremental cost per SRE avoided SA for drug and AE costs, discontinuation and adherence, and variation in rates of first SRE PSA considering different WTP thresholds
S2	To assess the cost-effectiveness of Dmab versus ZA in the prevention of SREs in patients with BC and bone metastases	Markov Model	Dmab (120 mg every 4 weeks) and ZA (4 mg every 4 weeks)	US third-party payer	Drug costs (CPI), SRE costs (available literature), AE costs (US national database), staff costs (Medicare physician fee), and drug monitoring costs (medicare clinical laboratory fee)	SRE type and status: no SRE, occurrence of first or subsequent SRE, and history of SRE (available literature/phase III trials)	1 year	ICER—total incremental cost per SRE avoided and per pathologic fracture avoided SA for drug and SRE treatment costs; for probability of different SRE status PSA considering different WTP thresholds
S3[a]	To assess the cost-effectiveness of Dmab compared with ZA in patients with bone metastases secondary to BC	Markov Model	Dmab (120 mg every 4 weeks) and ZA (4 mg every 4 weeks)	US payer	Drug costs (CPI); SRE costs (available literature); administration costs (national fee analyzer)	Months of survival without, with, and after SRE and death; QALY for different SREs (available literature/phase III trials)	27 months extrapolated to 60 months	ICER—incremental cost per QALY gained SA considered variations in drug price, persistence, time horizon, QOL, and survival
S4	To determine lifetime cost-effectiveness of Dmab compared with ZA in patients with bone metastases from solid tumors (CRPC, BC, and NSCLC)	Markov model	Dmab (120 mg every 4 weeks) and ZA (4 mg every 4 weeks)	US managed care	Drug costs (CPI), SRE costs (US commercial claims database), administration and monitoring costs (available literature and national fee ANALYZER), AE costs (available literature)	Occurrence of SREs, AEs, and death; QALY for SREs (available literature/phase III trials)	Lifetime	ICER—cost per QALY gained and cost per SRE avoided SA—variations in drug and administration costs, SRE costs, QALY for SREs

Apêndice A (continuação)

Author's personal copy

Table 3 (continued)

Study	Objective	Type of analysis	Compared treatments	Study perspective	Costs and sources	Outcomes and sources	Time horizon	Analyses (ICER, SA)
S5[a]	To estimate the cost-effectiveness of Dmab versus ZA in metastatic prostate cancer patients	Markov model	Dmab (120 mg every 4 weeks) and ZA (4 mg every 4 weeks)	US payer	Drug costs (CPI), SRE costs (available literature), administration and renal monitoring costs (national fee analyzer)	SRE occurrence and type, overall survival, QALY per SRE type (available literature/phase III trials)	27 months extrapolated to 60 months	ICUR—discounted incremental cost per QALY gained SA—variations in drug costs
S6[a]	To perform an economic evaluation of Dmab versus ZA in patients with bone metastases from solid tumors		Dmab (120 mg every 4 weeks) and ZA (4 mg every 4 weeks)	Greece third-party payer	Drug costs (Greek Ministry of Health Bulletin), SRE costs (Greek Ministry of Health tariffs) For ZA: administration, monitoring and staff costs and for Dmab: administration costs and healthcare professional visit (Government Gazette Issues)	Efficacy and QOL decrements associated with SRE (available literature)	22.5 months for BC, 14.5 months for prostate cancer, and 9 months for other solid tumors	ICER—total cost per QALY gained and total cost per SRE avoided SA—variations in drug cost and delivery method

AE adverse event, *BC* breast cancer, *CPI* Consumer Price Index, *CRPC* castration-resistant prostate cancer, *Dmab* denosumab, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *ICUR* incremental cost-utility ratio, *NSCLC* non-small-cell lung cancer, *PSA* probabilistic sensitivity analysis, *QALY* quality-adjusted life year, *QOL* quality of life, *SA* sensitivity analysis, *SRE* skeletal-related event, *WTP* willingness-to-pay, *ZA* zoledronic acid

[a]Studies that considered ZA at generic price (50% of the current price)

Apêndice A (continuação)

Author's personal copy

Table 4 Economic data of the drugs observed in the included studies

Study	Currency	Drug cost[a]	CEA	Sensitivity analysis	Conclusion
S1	2010 US Dollars	Dmab: $1672 ZA: $953	1 year Dmab $35,3141, 0.49 SREs ZA $27,528, 0.6 SREs ICER $71,027/SRE avoided 3-Year Dmab $69,468, 1.18 SREs ZA $55,612, 1.46 SREs ICER $51,319/SRE avoided	Results were sensitive to time to first SRE, drug costs, and relative risk of having SRE associated with disease progression. Dmab is more likely to be cost-effective at higher WTP thresholds and longer time horizons	Results were favorable to ZA. Dmab was considered a costly alternative compared with ZA considering different settings
S2	2011 US Dollars	Dmab: $1673.10 ZA: $964.97	Dmab $30,033, 0.42 SREs ZA $23,511, 0.48 SREs ICER $114,628/SRE avoided	Results were sensitive to the probability of first SRE, and drug costs. The probability of Dmab being cost-effective is low even at high WTP thresholds	Results are favorable to the use of ZA considering the high costs related to Dmab. SA supports those findings
S3	2010 U. S. Dollars	Dmab: $1650 ZA $886	Dmab $30,063, 0.9406 QALYs ZA $22,956, 0.9305 QALYs ICER $697,499/QALY gained	Results were sensitive to drug prices, time horizon, time to first SRE, and utilities associated with fractures and therapeutic radiation Dmab had high likelihood of being cost-effective at WTPs ≥ 6,000,000 per QALY	Results showed that ZA is superior to Dmab for the prevention of SRE in patients with bone metastases from breast cancer
S4	2009–2011 U.S. Dollars	Dmab: $1650 ZA: $895.61	CRPC Dmab $76,486, 0.97QALYs ZA $69,577, 0.83 QALYs ICER $49,405/QALY gained BC Dmab $108,538, 1.76 QALYs ZA $95,087, 1.59 QALYs ICER $78,915/QALY gained NSCLC Dmab $49,068, 0.33 QALYs ZA $95,087, 0.27 QALYs ICER $67,931/QALY gained	Results were sensitive to drug costs and SRE rates Dmab had high likelihood to be cost-effective considering WTP values from $100,000 to $200,000 for CRPC and medium to high probability for BC and NSCLC	Considering all benefits associated with Dmab use and its high efficacy, this drug was considered cost-effective for the prevention of SREs in bone metastatic solid tumors
S5	2010 U. S. Dollars	Dmab: $1650 ZA: $886	Dmab $31,968, 0.9306 QALYs ZA $24,127, 0.9232 QALYs ICER $1,058,741/QALY gained	Results were robust to hazard of first SRE in Dmab group, utility value for spinal cord compression, surgery to bone, and radiation to bone At a WTP of $100,000, Dmab was not cost-effective relative to ZA	Results showed ZA is cost-effective compared with Dmab even though the latter provides more benefits
S6	2012 Euros	Dmab: ~€5261 ZA: ~€4343	Dmab as hospital therapy[b] Dmab $26,103, −0.105 QALYs lost A $8084, −0.117 QALYs lost ICER 198,944/QALY lost Generic ZA available[b] Dmab $26,103, −0.105 QALYs lost ZA $60,208, −0.117 QALYs lost ICER 268,636/QALY lost	Results were sensitive to drug prices Dmab was cost-effective at a price of € 280–290 when the drug is obtained from the healthcare fund (EOPYY) pharmacies	In none of the scenarios, Dmab was cost-effective compared with ZA In all scenarios, Dmab was not able to achieve the WTP < 30,000

AE adverse event, *BC* breast cancer, *CRPC* castration-resistant prostate cancer, *Dmab* denosumab, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *ICUR* incremental cost-utility ratio, *NSCLC* non-small-cell lung cancer, *PSA* probabilistic sensitivity analysis, *QALY* quality-adjusted life year, *SA* sensitivity analysis, *SRE* skeletal-related event, *WTP* willingness-to-pay, *ZA* zoledronic acid

[a] Drug cost in unit prices

[b] Average values for BC, PC, and other solid tumors

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

Table 5 Adjusted ICERs to 2017 values at 3% per year according with the year of costs and outcomes measurement

Study	Year (costs)	Time (years)	Outcome	Type of cancer	Currency	ICER	Adjusted ICER
S1	2010	7	SRE/QALY	PC	USD	$71,027/$3.91 M	$87,354/$4,808,807
		4	SRE/QALY	PC		$51,319/$2.77 M	$57,760/$3,117,659
S2	2011	6	SRE	BC	USD	$114,628	$136,872
S3	2010	7	QALY	BC	USD	$679,449	$835,637
S4	2012	5	SRE	CRPC	USD	$8567	$9931
				BC		$13,557	$15,716
				NSCLC		$10,523	$12,199
			QALY	CRPC		$49,405	$57,274
				BC		$78,915	$91,484
				NSCLC		$67,931	$78,751
S5	2010	7	QALY	PC	USD	$1,088,741	$1,339,014
S6	2013	4	SRE	BC	EUR/USD[a]	€3614/$4120	€4068/$4638
				PC		€4889/$5573	€5503/$6273
				Others		€4854/$5534	€5463/$6228
			QALY	BC		€56,818/$64,773	€63,949/$72,902
				PC		€61,296/$69,877	€68,989/$78,647
				Others		€80,830/$92,146	€90,975/$103,711

BC breast cancer, *CRPC* castration-resistant prostate cancer, *EUR* Euros, *ICER* incremental cost-effectiveness ratio, *NSCLC* non-small cell lung cancer, *QALY* quality-adjusted life years, *SRE* skeletal-related events, *USD* United States Dollars

[a]Conversion based on July 1st, 2017 currencies, available from: http://www.xe.com/currencycharts/?from=EUR&to=USD&view=1Y

the additional costs it imposes, which makes denosumab unlikely to be cost-effective [56].

Zoledronic acid's patent expired in 2013. Since then, generic versions of this medication have been manufactured and sold at lower prices in developing and developed countries [49]. In three analyses, generic zoledronic acid prices were estimated before patent expiration. Only the results of Stopeck et al. [47] were favorable to denosumab and represented cost savings, even though it did not consider ZA's patent expiration. However, in studies that considered this change in the scenario (S3, S5 and S6), denosumab was not cost-effective in all cases [46, 48, 49], meaning that the prices of generic zoledronic acid could potentially result in limitations for denosumab use in the prevention and management of SREs in metastatic bone disease.

Also, decision makers should also consider medium- and long-term projections. Two studies considered a 1-year horizon; two analyzed 27 months, extrapolated to 5 years; one had different horizons for different types of cancer; and only one study considered a lifetime horizon. Curiously, only the latter found that denosumab has favorable cost-effectiveness when compared with zoledronic acid, even though the authors considered higher willingness-to-pay thresholds that would hardly be accepted. Added to that, budget impact analysis should be conducted to verify if those options are economically viable and sustainable over the years [57].

One fact that drew attention is that all studies were funded by pharmaceutical companies, more specifically, Novartis Industry and Amgen Inc., which could raise important ethical issues and conflicts of interest.

The influence that industry sponsorship may have on the study results remains unclear. Different studies were conducted to investigate this question. Two systematic reviews showed positive correlation between pharmaceutical industry-sponsored studies and favorable results to the sponsor [58, 59].

The authors of those studies discussed possible reasons for those results: the pharmaceutical industry tends to sponsor drug studies that have evidence of superiority; the possibility of influencing protocols to the company advantage; data interpretation favors the sponsor; and publication bias. Among the hypotheses was that pharmaceutical industry-sponsored studies had inferior methodological quality. However, the systematic reviews showed their methods were as good as the other studies, sometimes even better [58, 59].

Considering the potential bias in pharmaceutical industry-sponsored studies, careful considerations should be taken when analyzing their results and applicability to the context of interest.

Also, in economic studies, reminding that interpretation about the cost-effectiveness of a strategy relative to other depends on the willingness-to-pay thresholds adopted by an institution is important. For the United States, some suggest the threshold of $50,000 per quality-adjusted life year (QALY), while others propose higher thresholds [60].

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

In the cost-effectiveness analyses that compared denosumab with zoledronic acid, the former had favorable cost-effectiveness for the prevention of SREs, but it provides two ICER values: costs per QALY gained ($49,405–$78,915, depending on the type of cancer) and costs per SRE avoided ($8567–$13,557) [46]. If values up to $50,000 are acceptable, then denosumab would be considered not cost-effective, whereas if higher thresholds are adopted, then the conclusion of this study would be appropriate.

We calculated adjusted ICERs of the base cases for 2017 considering inflation rates of 3% per year. These ratios were, as expected, higher than past values, considering the effects of inflation on costs and benefits. For most of the studies, ICERs per SRE avoided or per QALY gained remain above the acceptable threshold limits considered, and the authors concluded that ZA is superior to denosumab despite all its advantages (S1, S2, S3, and S6).

Only in study S4, incremental costs per QALY gained for castration-resistant prostate cancer patients were below the most commonly adopted WTP values (US$50,000.00), but if one would consider all types of solid tumor in a cluster, incremental costs per QALY gained would be higher than WTP thresholds. In the same study, denosumab was considered cost-effective relative to zoledronic acid at WTP between $100,000 and $200,000. S6, on the other hand, conducted in a different scenario analysis, considered different drug prices, medical coverage and administration method, but none of the ICERs achieved values below $50,000. However, stretching WTP thresholds to $100,000, denosumab would be cost-effective for SRE prevention in bone and prostate cancer patients.

These two studies are clear examples that show the need for caution when collecting data and analyzing them to either provide information or for decision-making. Data are presented in different ways and parameters can be diverse, which can lead to misunderstandings and erroneous conclusions.

Even though previous systematic reviews did not include as many studies as ours [43] or was conducted with a different sample [41] or had a different objective but presented cost-effectiveness analysis [40], those studies came to the same conclusion: denosumab is unlikely to be cost-effective, mainly because of denosumab's high costs despite of its advantages—ease of use, no need for renal monitoration, less acute phase reactions, among others—, and its proven superior effectiveness relative to zoledronic acid.

No standardized tool has been established to assess methodological quality of the results. Different approaches are available for this evaluation, but none of them is considered a gold standard. The approaches are based on key issues all economic evaluations should comprise: clear description of the problem and of the objective, study perspective, time horizon, detailed description of alternatives, proper identification and measurement of all relevant costs and outcomes, time adjustment, incremental and sensitivity analyses, and generalizability [61, 62].

In this review, the methodological quality of the included studies was assessed using the JBI critical appraisal tool of economic studies. Most part of the studies fulfill all requirements, except for one, in which it is not clear whether time adjustment was considered (S6), which, can jeopardize the results in all scenarios. Again, the fact that all studies were based on existing literature data brings uncertainty regarding the generalizability of the results. Thus, in the methodological evaluation, for all studies, this item was considered "unclear".

This systematic review was the first to provide more recent data solely regarding the use of denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases from solid tumors considering recent changes in the pharmaceutical market. Previous reviews included a restricted sample (prostate cancer only), had different objectives (analyze methodological characteristics), and did not include most recently published studies.

The analyses of the retrieved evidence highlight the importance of developing new economic analyses based on observational data, representative of real-life conditions, and that consider the issue of the zoledronic acid patent expiration and the use of generic forms for the treatment of bone metastases from solid tumors.

Conclusion

The present study found only six economic studies that compared denosumab with bisphosphonates for patients with bone metastases from solid tumors, and only zoledronic acid was used. Results regarding the cost-effectiveness of the bone-targeted therapies remain mixed, but 83.4% of the reviewed studies showed that denosumab has unfavorable cost-effectiveness compared with zoledronic acid mainly because of denosumab's high costs. All results were based on clinical trial data and other evidence from literature, which means that the analyses could have been subjected to data restrictions and numerous assumptions that could lead to potential bias. New economic studies based on real-life data and that also compares denosumab with bisphosphonates other than zoledronic acid are needed.

Compliance with ethical standards

Human/animal rights statement This article does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors.

Conflict of interest The authors have no conflicts of interest to declare.

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

References

1. Aapro, M., Saad, F., Costa, L.: Optimizing clinical benefits of bisphosphonates in cancer patients with bone metastases. Oncologist **15**, 1147–1158 (2010)
2. Machado, M., Cruz, L.S., Tannus, G., Fonseca, M.: Efficacy of clodronate, pamidronate, and zoledronate in reducing morbidity and mortality in cancer patients with bone metastasis: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin. Ther. **31**(5), 962–979 (2009)
3. Espinosa, J.C., Baamonde, A.G.A., Herrero, F.R., Martín, E.H.: SEOM guidelines for the treatment of bone metastases from solid tumours. Clin. Transl. Oncol. **14**, 505–511 (2012)
4. Choudhury, K.B., Mallik, C., Sharma, S., Choudhury, D.B., Maiti, S., Roy, C.: A randomized conrolled trial to compare the efficacy of bisphosphonates in the management of painful bone metastasis. Indian J. Palliat. Care **17**(3), 210–218 (2011)
5. Mundy, G.R.: Metastasis to bone: causes, consequences and therapeutic opportunities. Nature **2**(8), 584–593 (2002)
6. Qian, Y., Song, X., Zhang, K., Balakumaran, A., Arellano, J.: Short-term disability in solid tumor patients with bone metastases and skeletal-related events. J. Med. Econ. **18**(3), 210–218 (2015)
7. Husaini, H.A., Wheatley-Price, P., Clemons, M., Shepherd, F.A.: Prevention and management of bone metastases in lung cancer: a review. J. Thorac. Oncol. **4**(2), 251–259 (2009)
8. Zustovich, F., Fabiani, F.: Therapeutic opportunities for castration-resistant prostate cancer patients with bone metastases. Crit. Rev. Oncol. Hematol. **91**, 197–209 (2014)
9. Coleman, R.E.: Risks and benefits of bisphosphonates. Br. J. Cancer **98**, 1736–1740 (2008)
10. Carter, J.A., Joshi, A.D., Kaura, S., Botteman, M.F.: Pharmacoeconomics of bisphosphonates for skeletal related event prevention in metastatic non-breast solid tumours. Pharmacoeconomics **30**(5), 373–386 (2012)
11. Food and Drug Administration (FDA): Highlights of prescribing information: zometa (zoledronic acid). http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/021223s028lbl.pdf (2014). Accessed 25 Jul 2016
12. Coleman, R., Body, J.J., Aapro, M., Hadjii, P., Herretedt, J.: Bone health in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. Ann. Oncol. **25**, 124–137 (2014)
13. Steger, G.G., Bartsch, R.: Denosumab for the treatment of bone metastasis in breast cancer: evidence and opinion. Ther. Adv. Med. Oncol. **3**(5), 233–243 (2011)
14. Food and Drug Administration (FDA): Highlights of prescribing information: xgeva (denosumab). https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125320s094lbl.pdf (2013). Accessed 05 Jul 2017
15. Guimarães, H.P., Barbosa, L.M., Laranjeira, L.N., Avezum, A.: Pharmacoeconomic evaluations and economical analyses: basic concepts. Rev. Bras. Hipertens. **14**(4), 265–268 (2007)
16. Secoli, S.R., Padilha, K.G., Litvoc, J., Maeda, S.T.: Pharmacoeconomics: resultant perspective of decisions process. Cien. Saude. Colet. **10**, 287–296 (2005)
17. Goodwin, P.J.: Economic factors in cancer palliation—methodological considerations. Cancer Treat. Rev. **19**, 59–65 (1993)
18. Bruner, D.W.: Cost-effectiveness and palliative care. Semin. Oncol. Nurs. **14**(2), 164–167 (1998)
19. Greenberg, D., Earle, C., Fang, C., Eldar-Lissai, A., Neumann, P.J.: When is cancer care cost-effective? A systematic overview of cost-utility analysis in oncology. J. Natl. Cancer Inst. **102**(2), 82–88 (2010)
20. Santos, C.M.C., Pimenta, C.A.M., Nobre, M.R.C.: A estratégia PICO para construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. Rev. Latino-am. Enfermagem. **15**(3), 508–511 (2007)
21. Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G.: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. Ann. Intern. Med. **151**(4), 264–269 (2009)
22. Sanders, G.D., Neumann, P.J., Basu, A., Brock, D.W., Feeny, D., Krahn, M., et al.: Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. JAMA **316**(10), 1093–1103 (2016)
23. Joanna Briggs Institute: The Joanna Briggs Institute critical appraisal tools for use in JBI systematic reviews: checklist for economic evaluations. http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.html (2016). Accessed 24 Jul 2017
24. Phillips, B., Ball, C., Sackett, D., et al.: Oxford centre for evidence-based medicine levels of evidence grades of recommendation. http://www.cebm.net/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009 (2009). Accessed 24 Jul 2017
25. Arellano, J., Cristino, J., Chen, K.: Economic impact of denosumab for skeletal related event prevention in patients with prostate cancer and bone metastasis from a United States managed care organization perspective. Value Health **16**(7), A398–A399 (2013)
26. Chen, K., Arellano, J., Cristino, J.: Economic impact of denosumab for skeletal related event prevention in patients with breast cancer and bone metastasis from a United States managed care organization perspective. Value Health **16**(7), A400 (2013)
27. Rader, M.E., Danese, M., Conz, Z., Haplerin, M., Qian, Y., Goessl, C.D.: Lifetime cost effectiveness of denosumab versus zoledronic acid for prevention of skeletal-related events (SRE) in patients (pts) with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (BM): United States managed care perspective. J. Clin. Oncol. **30**(15), Suppl. 1 (2012)
28. Rader, M.E., Danese, M., Con, Z., Halperin, M., Qian, Y., Goessl, C.D., et al.: Cost-effectiveness of denosumab (Dmab) versus zoledronic acid (ZA) for the prevention of skeletal-related events (SREs) in patients (pts) with castrate-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (BM). J. Clin. Oncol. **30**(5), Suppl. 1 (2012)
29. Chung, K., Rader, M.E., Danese, M., Cong, Z., Halperin, M., Qian, Y., et al.: Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events (SREs) in patients with castration-resistant prostate cancer (CRPC) and bone metastases (BM). J. Oncol. Pharm. Pract. **18**(Suppl1), 7–8 (2012)
30. Chung, K., Stopeck, A., Danese, M., Cong, Z., Halperin, M., Qian, Y., et al.: Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in the prevention of skeletal-related events (SREs) in patients with breast cancer and bone metastases (BM). J. Oncol. Pharm. Pract. **18**(Suppl1), 6–7 (2012)
31. Northridge, K., Richhariya, K., Halperin, M., Ghung, K., Danese, M.D.: Budget impact model of denosumab for skeletal-related event (SRE) prevention in patients with breast and prostate cancer. Value Health **4**(3), A159 (2011)
32. Bell, M.J., Miller, J.D., Namjoshi, M., Russel, M.W.: Comparative budget impact of formulary inclusion of zoledronic acid and denosumab for prevention of skeletal-related events in patients with bone metastases. Value Health **4**(3), A153 (2011)
33. Yu, A.P., Namjoshi, M.P., Xie, J., Parikh, K., Wu, E.Q., Guo, A., et al.: Economic evaluation of denosumab compared with zoledronic acid in patients with hormone refractory prostate cancer with bone metastases. J. Clin. Oncol. **29**(15), Suppl. 1 (2011)
34. Russell, M.W., Bell, M.J., Namjoshi, M., Miller, J.D.: Financial impact of coverage for zoledronic acid and denosumab for prevention of skeletal-related events in cancer patients with bone metastases. J Clin Oncol. 29(15), Suppl. 1 (2011)
35. Arocho, R., Rivera Hurtado, R., Carlos, F.: Economic evaluation of denosumab versus zoledronic acid (ZA) in the prevention of skeletal-related events (SRE) in patients with prostate cancer with

Apêndice A

(continuação)

Author's personal copy

bone metastasis (BM) in Mexico. Value Health **16**(3), A139–A140 (2013)

36. Alva, M.E., Naranjo, M., Zamora, J.: Economic evaluation of denosumab in the prevention of SRE in patients with breast cancer in Mexico. Value Health **19**(3), A151–A152 (2016)
37. Duran, I., Seguí, M.A., Isla, D., Oyagüez, I., Roldán, C., Casado, M.A.: Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in patients with bone metastases from solid tumors in Spain. Eur. J. Cancer **49**(Suppl2), A334 (2013)
38. Lothgren, M., Bracco, A., Lucius, B., Northridge, K., Halperin, M., Macarios, D., et al.: Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid (ZA) for the prevention of skeletal-related events (SRE) in patients with bone metastases from solid tumors in the Netherlands. Value Health **14**(7), A455 (2011)
39. Bektur, C., Nurgozhin, T.: Cost-effectiveness of denosumab vs. brand or generic zoledronic acid in patients with breast cancer in Kazakhstan. Value Health **17**(7), A773 (2014)
40. Koo, K., Lam, K., Mittmann, N., Konski, A., Dennis, K., Zeng, L.: Comparing cost-effectiveness analyses of denosumab versus zoledronic acid for the treatment of bone metastases. Support. Care Cancer **21**(6), 1785–1791 (2013)
41. Carter, J.A., Botteman, M.F.: Health-economic review of zoledronic acid for the management of skeletal-related events in bone-metastatic prostate cancer. Exp. Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res. **12**(4), 425–437 (2012)
42. Dellis, A., Papatsoris, A.: Cost-effectiveness of denosumab as a bone protective agent for patients with castration resistant prostate cancer. Exp. Rev. Pharmacoecon. Outcomes. Res. **16**(1), 5–10 (2016)
43. Ford, J., Cummins, E., Sharma, P., Elders, A., Stewart, F., Johnston, R., et al.: Systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness, and economic evaluation, of denosumab for the treatment of bone metastases from solid tumours. Heath Technol. Assess. **17**(29), 1–386 (2013)
44. Xie, J., Namjoshi, M., Wu, E.Q., Parikh, K., Diener, M., Yu, A.P.: Economic evaluation of debosumab compared with zoledronic acid in hormone refractory prostate cancer patients with bone metastases. J. Manag. Care Pharm. **17**(8), 621–634 (2011)
45. Xie, J., Diener, M., Sorg, R., Wu, E.Q., Namjoshi, M.: Cost-effectiveness of denosumab compared with zoledronic acid in patients with breast cancer and bone metastases. Clin. Breast Cancer **12**(4), 247–258 (2012)
46. Snedecor, S.J., Carter, J.A., Kaura, S., Botteman, M.F.: Cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid in the management of skeletal metastases secondary to breast cancer. Clin. Ther. **34**(6), 1334–1349 (2012)
47. Stopeck, A., Rader, M., Henry, D., Danese, M., Halperin, M., Cong, Z., et al.: cost-effectiveness of denosumab versus zoledronic acid for prevention of skeletal-related events in patients with solid tumors and bone metastases in the united states. J. Med. Econ. **15**(4), 712–723 (2012)
48. Snedecor, S.J., Carter, J.A., Kaura, S., Botteman, M.F.: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a cost-effectiveness analysis. J. Med. Econ. **16**(1), 19–29 (2013)
49. Yfantopoulos, J., Christopoulou, A., Chatzikou, M., Fishman, P., Chalzaras, A.: The importance of economic evaluation in healthcare decision making—a case of denosumab versus zoledronic acid from Greece. A third-payer perspective. Forum Clin. Oncol. **4**(2), 25–31 (2013)
50. Haas, J.S., Moskowitz, E.J.: Health technology assessment in canada and the United States: the case of biologics. Biotechnol. Health **4**(2), 47–51 (2007)
51. Menon, D., Stafinski, T.: Health technology assessment in Canada: 20 years strong? Value Health **12**(2), S14–S19 (2009)
52. Novaes, M.H.D., Elias, F.T.S.: Use of health technology assessment in decision-making processes by the Brazilian Ministry of Health on the incorporation of technologies in the Brazilian Unified National Health System. Cad. Saude Pública **29**, S7–S16 (2013)
53. Novaes, M.H.D., Soárez, P.C.: Health technology assessment (HTA) organizations: dimensions of the institutional and political framework. Cad. Saúde Pública **32**, S1–S14 (2016)
54. Carter, J.A., Snedecor, S.J., Kaura, S.: Cost effectiveness of zoledronic acid (ZOL) versus denosumab (Dmab) in prevention of skeletal related events (SREs) in metastatic breast cancer (mBC). J. Clin. Oncol. **29**(suppl), abstract 9025 (2011)
55. Henry, D., Vadhan-Raj, S., Hirsh, V., von Moos, R., Hungria, V., Costa, C.: Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. Support. Care Cancer **22**, 679–687 (2014)
56. Andronis, L., Goranitis, I., Bayliss, S., Duarte, R.: Cost-effectiveness of treatments for the management of bone metastases: a systematic literature review. PharmacoEconomics **36**, 301–322 (2018)
57. Garattini, L., van de Vooren, K.: Budget impact analysis in economic evaluation: a proposal for a clearer definition. Eur. J. Health Econ. **12**, 499–502 (2011)
58. Lexchin, J., Bero, L.A., Djulbegovic, B., Clark, O.: Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. BMJ **326**, 1167–1170 (2003)
59. Schott, G., Pachl, H., Limbach, U., Gundert-Remy, U., Ludwig, W.D., Lieb, K.: The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Dtsch. Arztebl. Int. **107**(16), 279–285 (2010)
60. Neumann, P.J., Cohen, J.T., Weinstein, P.C.: Updating cost-effectiveness—the curious resilience of the $50,000-per-QALY threshold. N. Engl. J. Med. **371**(9), 796–797 (2014)
61. Rascati, K.L.: Criticando Artigos de Pesquisa. In: Rascati, K.L. (ed.) Introducão à Farmacoeconomia, pp. 45–54. Artmed, Porto Alegre (2010)
62. Cohen, D.J., Reynolds, M.R.: Interpreting the results of cost-effectiveness studies. J. Am. Coll. Cardiol. **52**(25), 2119–2126 (2008)

Apêndice B

Instrumento de coleta de dados referente à categoria de custo de medicamentos.

Medicamento	Valor Mínimo (R$)	Valor Médio (R$)	Valor Máximo (R$)	Custo Mensal (R$)	Custo anual (R$)
Pamidronato					
Ácido Zoledrônico					
Denosumabe					

Apêndice C

Instrumento de Coleta de dados referentes ao custo de exames laboratoriais

Exame	Procedimento SIGTAP	SIGTAP unitário	Custo mensal	Custo anual
Cálcio Sérico				
Ureia Sérica				
Creatinina Sérica				
Hemograma				
		Total:		

Apêndice D

Instrumento de Coleta de dados referentes ao custo de exames de imagem

Exame	Procedimento SIGTAP	SIGTAP unitário	Custo mensal	Custo anual
Radiografias	Radiografia de tórax			
	Radiografia de coluna			
	Radiografia de bacia			
	Radiografia de coxa			
Tomografia Computadorizada	Tomografia computadorizada de pelve e bacia			
	Tomografia computadorizada de coluna			
		Total:		

Apêndice E

Instrumento de coleta de dados para categoria de custos relativos ao tratamento de ERE

Tratamento	Procedimento SIGTAP	Valor por APAC (R$)
Compressão de Medula		
Descompressão		
	Custo médio:	
Radiação		
	Custo total:	
Fratura de coluna com comprometimento medular		
Tratamento clínico pré-cirurgia		
Tratamento cirúrgico		
	Custo médio:	
Radioterapia		
	Custo total:	
Necessidade de radiação óssea		
Radioterapia		
	Custo total:	
Cirurgia óssea (considerar as preventivas + fratura patológica cirúrgica)		
Tratamento Cirúrgico		
	Custo médio:	
Radioterapia		
	Custo total:	
Custo médio do tratamento de ERE:		

Apêndice F

Instrumento de coleta de dados de efetividade

Medicamento	Proporção de pacientes livres de ERE	Taxa mensal de ERE	Probabilidade mensal de ERE	Probabilidade mensal de múltiplos eventos	Taxa mensal de morte	Probabilidade mensal de morte	Probabilidade de morte após ERE
Denosumabe							
Ácido zoledrônico							
Pamidronato							

Apêndice G

Parâmetros para estimativa de população elegível aos tratamentos em análise de impacto orçamentário

Tipo de Câncer	Prevalência (2018)	Incidência	Mortalidade	Prevalência metástase óssea	Frequência de refratariedade a BPS
Mama					
Próstata					
Pulmão					
		Para cada 100.000			