

XTANDI® (enzalutamida) no tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração

Relatório de avaliação econômica: análise de custo-efetividade.

Dr. Renan Orsati Clara

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

São Paulo

2019

Dr. Renan Orsati Clara

**XTANDI® (enzalutamida) no tratamento de pacientes com
câncer de próstata não metastático resistente à castração
Relatório de avaliação econômica: análise de custo-efetividade.**

Análise de custo-efetividade apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar como requisito para incorporação do XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. O presente dossiê respeita as Políticas de Transparência da SBOC.

São Paulo

2019

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	6
1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	7
1.1 Objetivo.....	7
1.2 População-alvo	7
1.3 Horizonte da análise	7
1.4 Perspectiva.....	7
1.5 Comparadores	8
1.6 Taxa de desconto.....	8
1.7 Desfechos considerados	8
1.8 Modelo econômico	9
1.9 Dados de eficácia	11
1.9.1 Sobrevida global.....	12
1.9.2 Sobrevida livre de metástase.....	13
1.9.3 Sequência de tratamento.....	15
1.9.4 Incidência de eventos adversos	16
1.10 Uso de recursos e custos.....	16
1.11 Resultados.....	25
1.12 Análise de sensibilidade	27
1.12.1 Análise de sensibilidade univariada	27
1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística.....	29
2. CONSIDERAÇÕES FINAIS	31
3. REFERÊNCIAS	32
ANEXO 1. MICROCOSTING.....	34

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

ADT	Terapia de privação androgênica, do inglês <i>androgen deprivation therapy</i>
AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AVLM	Anos de vida livres de metástase
BSC	Melhor cuidado de suporte, do inglês <i>Best supportive care</i>
CPRC	Câncer de próstata resistente à castração
DPr	Doença em progressão
ERE	Eventos relacionados ao esqueleto
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICMS	Imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços
ODAC	Comitê Assessor para Drogas Oncológicas
PF	Preço fábrica
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
SG	Sobrevida global
SLM	Sobrevida livre de metástase
SSS	Sistema suplementar de saúde

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Parâmetros utilizados na definição das curvas de SG (Weibull).....	13
Tabela 2. Parâmetros utilizados na definição das curvas de SLM (<i>splines</i> com 2 graus de liberdade).....	14
Tabela 3. Sequências de tratamento de acordo com o tratamento inicial.....	15
Tabela 4. Tempo de tratamento de acordo com o tratamento selecionado – Medicamento (Tempo em meses).....	15
Tabela 5. Incidência anual de eventos adversos. (36)	16
Tabela 6. Custo de aquisição de medicamentos, utilização e posologia.	17
Tabela 7. Uso de medicação concomitante e custo mensal por tratamento ativo.	18
Tabela 8. Itens de custo utilizados no acompanhamento dos pacientes.	19
Tabela 9. Padrão de uso de recursos.	21
Tabela 10. Custo de manejo de eventos adversos.	23
Tabela 11. Taxa de EREs em DPr1. (46).....	24
Tabela 12. Taxa de EREs em DPr2 e DPr3. (46).....	24
Tabela 13. Custo de manejo de EREs.	25
Tabela 14. Custo médio dos EREs por estado de saúde.	25
Tabela 15. Resultados da análise de custo-efetividade: Resultados em 3 anos.	26
Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade: Resultados em 10 anos.	26
Tabela 17. Parâmetros de maior impacto avaliados em análise de sensibilidade.	27

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Representação esquemática do modelo.	11
Figura 2. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).	13
Figura 3. Parametrização das curvas de SLM de acordo com distribuição de melhor ajuste (<i>Splines</i> $k=2$).	14
Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade univariada – Desfecho: AVLMM (Horizonte de tempo de 3 anos).	28
Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade (Horizonte de tempo de 3 anos).	29
Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Curva de aceitabilidade (Horizonte de tempo de 3 anos).	30

1. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

1.1 Objetivo

O objetivo desta análise foi avaliar a relação de custo-efetividade de enzalutamida associada à terapia de privação androgênica (ADT, do inglês *androgenic deprivation therapy*) no tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração (CPRC) não metastático, sob a perspectiva do sistema suplementar de saúde (SSS).

1.2 População-alvo

A população alvo avaliada foi de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração. A idade média dos pacientes foi de aproximadamente 74 anos, conforme as características da população incluída no estudo PROSPER. (1)

1.3 Horizonte da análise

Foram considerados dois horizontes temporais para a análise. O cenário base assumiu um tempo de acompanhamento de 3 anos, equivalente ao tempo mediando de sobrevida livre de metástase (SLM) no grupo tratado com enzalutamida. (1)

Um cenário alternativo assumiu um tempo de acompanhamento de 10 anos, considerado como *lifetime*, uma vez que mais de 90% dos pacientes já evoluíram para o óbito neste período.

1.4 Perspectiva

Foi adotada a perspectiva do SSS como fonte pagadora de serviços de saúde. Desta forma, foram considerados todos os custos médicos diretos reembolsados neste contexto, sendo excluídos os custos indiretos.

Custos médicos diretos incluem custos de medicamentos, acompanhamento dos pacientes, tratamento de eventos adversos e cuidados paliativos, que são diretamente reembolsados pelas operadoras de saúde suplementar.

1.5 Comparadores

A intervenção avaliada neste estudo foi enzalutamida 160 mg uma vez ao dia, como terapia adicional à ADT, tendo como comparador a ADT, conforme praticado no estudo PROSPER. (1)

O estudo considerou como ADT o uso de um agonista ou antagonista do hormônio liberador de gonadotrofina ou realização prévia de orquiectomia bilateral. Nesta análise econômica, o medicamento considerado foi o acetato de goserrelina 10,8 mg a cada 12 semanas.

É importante ressaltar que, por tratar-se de medicação com indicação semelhante à da enzalutamida, e encontrar-se atualmente incorporado ao *rol* de medicamentos oncológicos orais de reembolso obrigatório pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), considerou-se a adição de bicalutamida à ADT, por tratar-se do antiandrogênico mais utilizado na prática e como comparador em estudos clínicos.

1.6 Taxa de desconto

Na análise foi aplicada uma taxa de desconto anual de 5% para custos e desfechos, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicadas pelo Ministério da Saúde. (2)

1.7 Desfechos considerados

O desfecho de efetividade primário da análise foi o de anos de vida livres de metástase (AVLM), caracterizando, assim, uma análise de custo-efetividade. Este desfecho é clinicamente relevante quando se consideram os riscos para metástase, sintomas, complicações e intervenções médicas associados com a progressão da doença. O Comitê Assessor para Drogas Oncológicas (ODAC) do *Food and Drug Administration*

(FDA) reconheceu que a transição do CPRC não metastático para a fase com doença metastática detectável é um evento clínico relevante, que pode estar associado com dor e morbidade, que resultam na necessidade de intervenções adicionais. (3)

Foram considerados como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente, como os custos de aquisição de medicamentos, exames, acompanhamento do paciente, tratamento de eventos adversos e custo do fim de vida. Custos indiretos, como aqueles relacionados à perda de produtividade do paciente por conta da patologia, não foram contemplados na análise, pois não condizem com a perspectiva adotada.

As estratégias de tratamento foram comparadas através da razão de custo-efetividade incremental (RCEI), definida como a relação entre a diferença de custos dividida pela diferença de efetividade entre as diferentes estratégias de tratamento (Equação 1).

Equação 1. Razão de custo-efetividade incremental.

$$RCEI = \frac{Custo_{Enzalutamida+ADT} - Custo_{ADT}}{Efetividade_{Enzalutamida+ADT} - Efetividade_{ADT}}$$

RCEI: Razão de custo-efetividade incremental; ADT: Terapia de privação androgênica; Custo: Custos (em Reais); Efetividade (em AVLML).

1.8 Modelo econômico

O tipo de análise selecionada foi a análise de custo-efetividade, uma vez que o modelo tem o objetivo de comparar os custos médicos diretos e os desfechos de saúde (em AVLML) envolvidos no manejo do CPRC não metastático.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos foi elaborado um modelo de sobrevida particionado. O modelo baseou-se em 3 estados de saúde mutuamente excludentes: SLM, doença em progressão (DPr) e morte. O estado de DPr é ainda segmentado em três sub-estados: DPr1, DPr2 e DPr3, representando os tratamentos em primeira, segunda e terceira linha, após a progressão para doença metastática. O objetivo dessa segmentação é incorporar os tratamentos subsequentes à progressão que poderiam ser evitados com o uso de um tratamento inicial mais efetivo no controle da evolução da doença.

O coorte de pacientes hipotéticos inicia a simulação no estado de SLM, onde pode permanecer ou progredir para a DPr1 (doença metastática pré-quimioterapia). Pacientes em DPr1 podem permanecer neste estado ou progredir para DPr2 (doença metastática tratada com quimioterapia). Após a progressão para DPr3 (doença metastática pós-quimioterapia), os pacientes permanecem neste estado até evoluírem para óbito. Além da DPr3, os pacientes podem migrar para a morte a partir de todos os outros estados de saúde (SLM, DPr1 e DPr2).

As transições do modelo de custo-efetividade acontecem em ciclos mensais.

O modelo considera apenas custos médicos diretos: aquisição de medicamentos, administração e monitoramento, acompanhamento de rotina, linhas subsequentes de tratamento (DPr1, DPr2 e DPr3), custo do fim da vida e o manejo de eventos adversos relacionados ao tratamento.

Os custos de tratamento com enzalutamida associada à ADT e ADT em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração foram definidos de acordo com as curvas de SLM extraídas do estudo PROSPER, ou seja, o paciente se mantém em tratamento até a progressão da doença, resultando em um custo proporcional a este tempo. Já o tempo de tratamento nas linhas subsequentes foi padronizado de acordo com dados dos estudos clínicos, não havendo diferença no tempo de tratamento de acordo com a terapia inicial.

O desfecho clínico foi mensurado em AVLm.

A Figura 1 representa esquematicamente a estrutura do modelo.

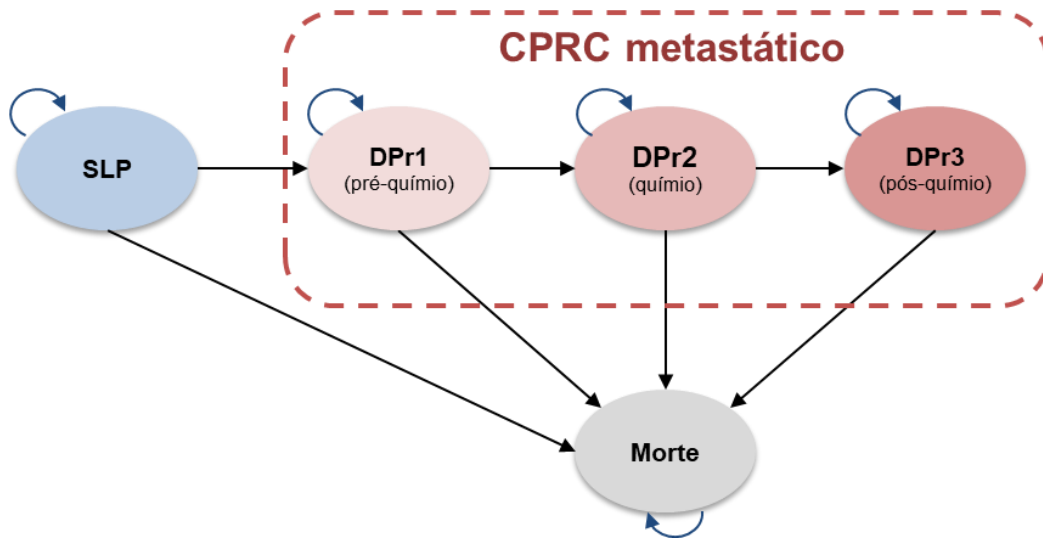


Figura 1. Representação esquemática do modelo.

1.9 Dados de eficácia

Como mencionado previamente, o modelo econômico baseia-se em uma abordagem de sobrevida particionada para determinar a proporção de pacientes em cada estado de saúde previamente definido (SLM, DPr e morte). Essa abordagem apoia-se em dois pilares principais: sobrevida global (SG) e SLM. A primeira é utilizada para determinar os pacientes que estão vivos, enquanto a segunda é utilizada para determinar o número de pacientes vivos e livres de metástase. A combinação das duas informações é utilizada para se estimar o número de pacientes com DPr, conforme a Equação 2.

Equação 2. Definição geral de um modelo de sobrevida particionado.

$$SLM = P_{SLM}(t)$$

$$Morte = 1 - P_{SG}(t)$$

$$DPr = P_{SG}(t) - P_{SLM}(t)$$

Onde $P_{SLM}(t)$ representa a proporção de pacientes em SLM no tempo t e $P_{SG}(t)$ a proporção de pacientes vivos no tempo t . A proporção de pacientes em DPr é calculada através da diferença da proporção de pacientes vivos e em SLM.

Uma vez que a maior parte dos estudos clínicos tem um tempo de seguimento curto quando comparado ao horizonte de tempo modelado, a projeção das curvas de SG e SLM se faz necessária.

Os parâmetros de eficácia utilizados no modelo (SG e SLM) tiveram como fonte o estudo PROSPER, por tratar-se do estudo pivotal de enzalutamida para a indicação previamente mencionada.

As curvas de SG e SLM, para ambos os comparadores, foram parametrizadas individualmente. Esta abordagem é válida uma vez que os dados partem da mesma fonte, o estudo PROSPER, não havendo a necessidade de comparações indiretas.

Uma vez definida a abordagem para modelagem da evolução natural da doença, passa-se à tarefa de parametrizar as curvas de SLM e SG. Diversas funções paramétricas de sobrevivência foram testadas, sendo elas: Weibull, log-normal, log-normal por partes, gamma e *splines* com 2 graus de liberdade. A escolha da função mais adequada para parametrização de cada uma das curvas foi definida pela combinação de critérios estatísticos e clínicos. As curvas de melhor ajuste, de acordo com o *Akaike Information Criteria* (AIC), foram submetidas ao crivo de especialistas para a definição daquela que melhor representaria a história natural da doença.

Os parâmetros definidos para a modelagem dos dados de eficácia utilizados no modelo estão descritos nas seções a seguir.

1.9.1 Sobrevida global

Conforme mencionado previamente, as curvas de SG de enzalutamida foram ajustadas através de uma variedade de funções paramétricas de sobrevivência, sendo selecionada aquela que apresentou melhor ajuste estatístico e com comportamento considerado plausível por especialistas clínicos.

Dessa forma, a SG foi parametrizada, tanto para enzalutamida, quanto para ADT, através de funções de Weibull. Os parâmetros utilizados para a definição das curvas estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Parâmetros utilizados na definição das curvas de SG (Weibull).

Parâmetro	Enzalutamida+ADT	ADT
Intercepto	4,29	4,16
Escala	0,50	0,46

A Figura 2 apresenta as curvas parametrizadas de SG de enzalutamida associada à ADT e ADT.

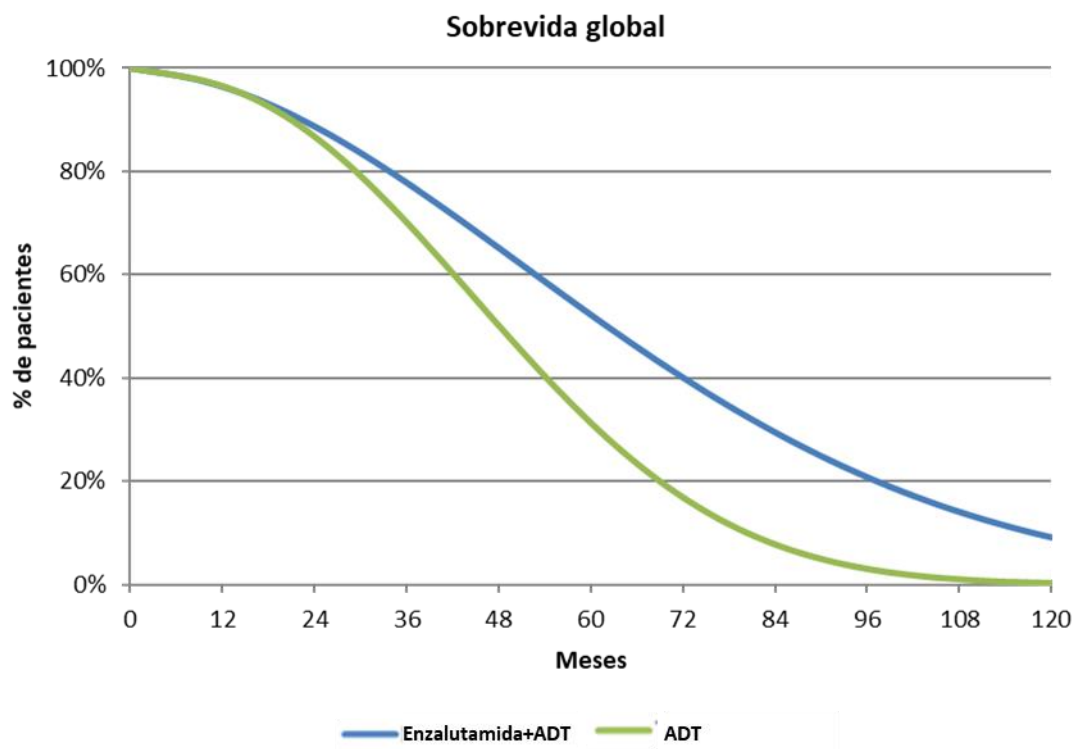


Figura 2. Parametrização das curvas de SG de acordo com distribuição de melhor ajuste (Weibull).

1.9.2 Sobrevida livre de metástase

A modelagem da SLM seguiu o mesmo padrão adotado para a SG, sendo a parametrização de escolha os *splines* com 2 graus de liberdade. A Tabela 2 apresenta os parâmetros utilizados na definição dos *splines*.

Tabela 2. Parâmetros utilizados na definição das curvas de SLM (*splines* com 2 graus de liberdade).

Parâmetro	Enzalutamida+ADT	ADT
Gamma 0	-6,97	-9,23
Gamma 1	2,60	6,31
Gamma 2	0,40	1,45
Gamma 3	-0,50	-0,90
Nó 1	2,12	1,32
Nó 2	2,91	2,40

A Figura 3 apresenta as curvas parametrizadas de SLP de enzalutamida associada à ADT e ADT.

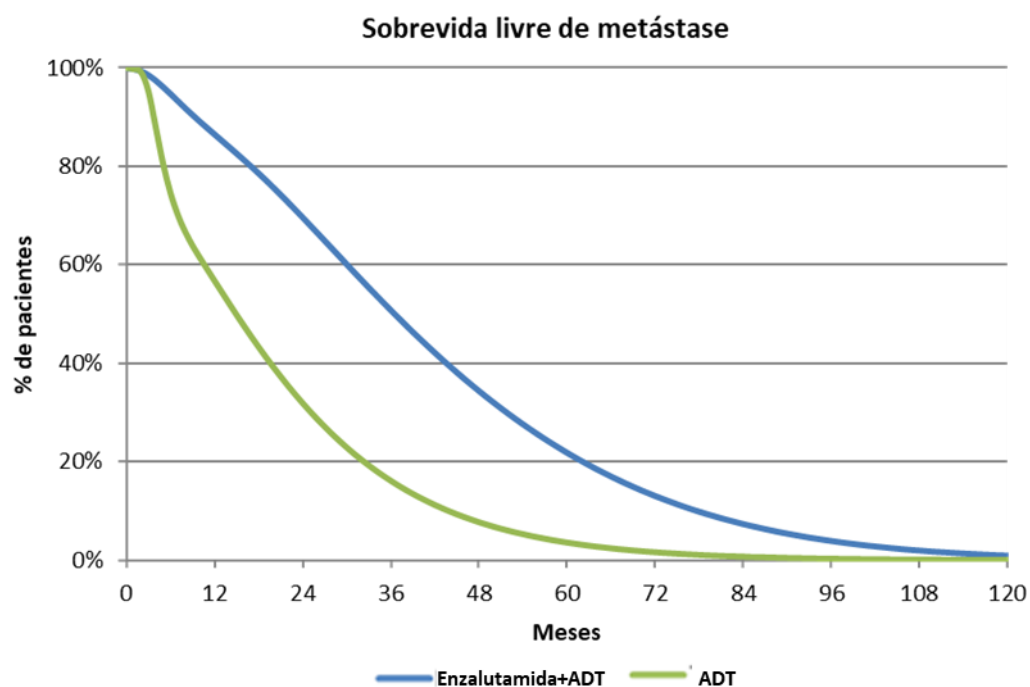


Figura 3. Parametrização das curvas de SLM de acordo com distribuição de

melhor ajuste (*Splines k=2*).

1.9.3 Sequência de tratamento

A sequência de tratamento, pós-progressão, foi definida de acordo com a opinião de especialistas e está apresentada na Tabela 3.

Tabela 3. Sequências de tratamento de acordo com o tratamento inicial.

Estado	Enzalutamida+ADT	ADT
DPr1	Docetaxel (100%)	Enzalutamida (50%)/Abiraterona (50%)
DPr2	Abiraterona (100%)	Docetaxel (100%)
DPr3	BSC (100%)	Enzalutamida (50%)/Abiraterona (50%)

BSC: Melhor cuidado de suporte, do inglês *Best supportive care*.

O tempo de tratamento em cada um dos estados de progressão foi definido de acordo com dados de estudos clínicos e são dependentes da medicação utilizada e da fase de progressão em que o paciente se encontra (pré-quimioterapia, pós-quimioterapia ou quimioterapia), conforme a Tabela 4.

Tabela 4. Tempo de tratamento de acordo com o tratamento selecionado – Medicamento (Tempo em meses).

Estado	Enzalutamida	ADT
DPr1	Docetaxel (5,6 meses) (4)	Enzalutamida (16,6 meses)/ (5) Abiraterona (13,8 meses) (6)
DPr2	Abiraterona (8,0 meses) (7)	Docetaxel (5,6 meses) (4)
DPr3	BSC (Até o fim da vida)	Enzalutamida (8,3 meses)/ (8) Abiraterona (8,0 meses) (7)

1.9.4 Incidência de eventos adversos

Foram selecionados eventos adversos graves (grau 3/4) que tivessem ocorrido com taxa anual maior ou igual a 1% em pelo menos um dos braços de tratamento. Os eventos adversos incluídos estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Incidência anual de eventos adversos. (1)

Evento	Enzalutamida+ADT	ADT
Anemia	1%	1%
Astenia	1%	0%
Quedas	1%	1%
Fadiga	2%	1%
Hematúria	1%	3%
Hipertensão	3%	2%
Evento cardiovascular	2%	2%
Pneumonia	1%	0%
Embolia pulmonar	0%	1%
Retenção urinária	0%	1%

1.10 Uso de recursos e custos

Os recursos de saúde considerados se referem aos custos associados à aquisição de medicamentos (tratamento da doença não metastática e 1ª, 2ª e 3ª linhas após a metástase), acompanhamento dos pacientes e manejo de eventos adversos.

Custo de aquisição de medicamentos

O custo mensal com aquisição de medicamentos foi definido com base no preço fábrica (PF), com aplicação de 18% de imposto sobre a circulação de mercadorias e serviços

(ICMS). Para aqueles medicamentos cuja comercialização está desonerada de ICMS foram utilizados seus respectivos preços fábrica com 0% de ICMS. (9) Para a padronização dos custos de tratamento foram utilizados os valores dos medicamentos de referência, conforme a lista de medicamentos de referência publicada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). (10)

A posologia foi definida conforme a orientação de bula dos medicamentos (Tabela 6) e os custos foram adequadas aos ciclos mensais de acordo com a parametrização do modelo econômico.

Tabela 6. Custo de aquisição de medicamentos, utilização e posologia.

Medicamento	Unidade	Custo unitário	Utilização	Posologia
Enzalutamida	Comprimido de 40 mg	R\$ 89,49	1ª linha não metastático	160 mg uma vez ao dia
Bicalutamida	Comprimido de 50 mg	R\$ 28,86	1ª linha não metastático	50 mg uma vez ao dia
Abiraterona	Comprimido de 250 mg	R\$ 90,40	Pós progressão	1.000 mg uma vez ao dia
Docetaxel	Frasco contendo 80 mg	R\$ 4.501,84	Pós progressão	75 mg/m ² a cada 3 semanas
Acetato de goserrelina	Seringa preenchida contendo 10,8 mg	R\$ 1.793,41	1ª linha não metastático	10,8 mg a cada 12 semanas
Prednisona	Comprimidos de 5 mg	R\$ 0,63	Medicação concomitante	5 mg duas vezes ao dia
Ácido zoledrônico	Frasco contendo 5 mg	R\$ 1.686,66	Medicação concomitante	4 mg a cada 3 semanas
Clorfenamina	Comprimido de 2 mg	R\$ 0,69	Medicação concomitante	4 mg a cada 6 horas por 5 dias
Ranitidina	Comprimido de 150 mg	R\$ 2,63	Medicação concomitante	150 mg duas vezes ao dia por 5 dias
Ondansetrona	Comprimido de 4 mg	R\$ 2,45	Medicação concomitante	8 mg a cada 12 horas por 5 dias

Medicamento	Unidade	Custo unitário	Utilização	Posologia
Filgrastim	Frasco contendo 300 µg	R\$ 479,84	Medicação concomitante	500.000 UI/kg por 14 dias

Para o cálculo do custo de tratamento, onde as doses são dependentes de dados antropométricos do paciente, foram utilizados os dados médios da população de homens adultos, no Brasil, medidos pela Pesquisa de Orçamentos Familiares conduzida pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2008-2009: (11)

- **Peso médio:** 72,43 kg;
- **Altura média:** 1,71 m;
- **Superfície corporal (pela fórmula de DuBois):** 1,84 m².

O uso de medicação concomitante para enzalutamida e BSC foi definido de acordo com padrões de uso de recursos observados no estudo PREVAIL, (5) através de seu *Clinical Study Report*. Assumiu-se que o uso de recursos seria equivalente para os pacientes tratados com abiraterona, com exceção da prednisona, que é obrigatória neste grupo de pacientes. A Tabela 7 apresenta o padrão detalhado de uso de medicação concomitante para cada um dos medicamentos utilizados na análise.

Tabela 7. Uso de medicação concomitante e custo mensal por tratamento ativo.

Medicamento	Enzalutamida	Abiraterona	Docetaxel	BSC
Clorfenamina	0%	0%	100%	0%
Ranitidina	41,7%	41,7%	100%	37,9%
Ondansetrona	8,3%	8,3%	100%	7,7%
Prednisona	26,5%	100%	100%	30,2%
Filgrastim	0%	0%	25%	0%
Ácido zoledrônico	34,8%	34,8%	47,2%	35,1%

Medicamento	Enzalutamida	Abiraterona	Docetaxel	BSC
Custo mensal	R\$ 712,53	R\$ 740,70	R\$ 3.564,65	R\$ 717,94

Custo de administração de medicação, exames e consultas

Os itens de custo utilizados para a administração de medicação oncológica, exames e consultas estão apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Itens de custo utilizados no acompanhamento dos pacientes.

Item de custo	Custo unitário	Referência
Administração de oncológico (1ª administração e planejamento)	R\$ 258,16	CBHPM – 2.01.04.29-4
Administração de oncológico (Subsequentes)	R\$ 52,14	CBHPM – 2.01.04.30-8
Consulta médica	R\$ 91,65	CBHPM – 1.01.01.01-2
Tomografia computadorizada	R\$ 581,48	CBHPM – 4.10.01.11-7
Ressonância magnética	R\$ 1.131,49	CBHPM – 4.11.01.18-9
ECG	R\$ 49,27	CBHPM – 4.01.01.01-0
Ultrassonografia diagnóstica	R\$ 196,60	CBHPM – 4.09.01.53-0
Cintilografia óssea	R\$ 372,59	CBHPM – 4.07.06.01-0
Hemograma completo	R\$ 17,02	CBHPM – 4.03.04.36-1
Teste de função hepática	R\$ 79,45	Microcosting
Clearance de creatinina	R\$ 21,08	CBHPM – 4.03.01.50-8
PSA	R\$ 49,27	CBHPM – 4.03.16.13-0/4.03.16.14-9
Ecocardiograma	R\$ 49,27	CBHPM – 4.01.01.01-0
Consulta em domicílio	R\$ 148,20	CBHPM – 1.01.01.02-0

Uso de recursos

O padrão de uso de recursos para estimativa do custo de acompanhamento dos pacientes foi definido de acordo com a opinião de especialistas e está apresentado na Tabela 9.

Tabela 9. Padrão de uso de recursos.

Item de custo	Enzalutamida (SLM/DPr1)		Enzalutamida (DPr2/DPr3)		ADT (SLM)		Abiraterona (DPr1)		Abiraterona (DPr3)		Docetaxel	
	% de pacientes	Frequência anual	% de pacientes	Frequência anual	% de pacientes	Frequência anual	% de pacientes	Frequência anual	% de pacientes	Frequência anual	% de pacientes	Frequência anual
Consulta médica	50%	6,50	100%	6,50	50%	8,67	50%	13,00	100%	13	100%	17,33
Tomografia computadorizada	100%	1,94	5%	6,50	100%	7,06	100%	2,34	5%	6,50	100%	5,45
Ressonância magnética	10%	0,00	5%	6,50	40%	0,00	20%	0,00	5%	6,50	10%	4,33
ECG	0%	8,67	5%	6,50	0%	8,67	28%	0,00	5%	6,50	5%	8,67
Ultrassonografia diagnóstica	0%	8,67	5%	6,50	0%	8,67	4%	0,00	5%	6,50	5%	8,67
Cintilografia óssea	20%	4,33	5%	6,50	20%	4,33	20%	4,33	5%	6,50	20%	4,33
Hemograma completo	100%	6,50	100%	6,50	100%	8,67	100%	13,00	100%	6,50	100%	52,00
Teste de função hepática	50%	6,50	100%	6,50	100%	8,67	50%	13,00	100%	13	100%	17,33
Clearance de creatinina	100%	6,50	100%	6,50	100%	8,67	100%	13,00	100%	13	100%	17,33

Item de custo	Enzalutamida (SLM/DPr1)		Enzalutamida (DPr2/DPr3)		ADT (SLM)		Abiraterona (DPr1)		Abiraterona (DPr3)		Docetaxel	
	% de paciente s	Frequênc ia anual	% de paciente s	Frequênc ia anual	% de paciente s	Frequênc ia anual	% de paciente s	Frequênc ia anual	% de paciente s	Frequênc ia anual	% de paciente s	Frequênc ia anual
PSA	100%	6,50	100%	6,50	100%	8,67	100%	13,00	100%	6,50	100%	17,33
Custo anual		R\$ 3.262,41		R\$ 2.829,98		R\$ 7.190,50		R\$ 5.906,70		R\$ 4.079,20		R\$ 10.207,50

SLM: Sobrevida livre de metástase; DPr: Doença progressiva; ADT: Terapia de privação androgênica.

Custo de fim da vida e manejo de eventos adversos

O custo de fim da vida, aplicado como um custo único para todos os pacientes que progridem para o estado de morte, foi definido de acordo com *microcosting* e assumiu um valor de R\$ 20.092.

Assim com o custo de fim da vida, os custos de manejo de eventos adversos foram definidos por *microcosting* e estão apresentados na Tabela 10.

Tabela 10. Custo de manejo de eventos adversos.

Evento	Custo por evento	Referência
Anemia	R\$ 3.394,34	(12)
Astenia	R\$ 645,18	Microcosting
Quedas	R\$ 4.024,50	Microcosting
Fadiga	R\$ 645,18	Microcosting
Hematúria	R\$ 209,31	Microcosting
Hipertensão	R\$ 2.950,91	Microcosting
Evento cardiovascular maior	R\$ 51.964,76	Microcosting
Pneumonia	R\$ 21.031,27	Microcosting
Embolia pulmonar	R\$ 12.199,01	Microcosting
Retenção urinária	R\$ 7.093,98	Microcosting

Custo de eventos relacionados ao esqueleto (ERE)

O custo de EREs foi definido de acordo com a taxa de ocorrência dos seguintes eventos:

- Compressão da medula espinhal;
- Fraturas patológicas;
- Radioterapia óssea;
- Cirurgia óssea.

A prevalência dos eventos, bem como o número de pacientes-ano, para os braços enzalutamida e ADT, foram extraídos de dados em nível de paciente do estudo PREVAIL e estão apresentados na Tabela 11 e Tabela 12 para DPr1 e DPr2/3, respectivamente.

Tabela 11. Taxa de EREs em DPr1. (5)

Evento	Enzalutamida+ADT			ADT		
	N (eventos)	Paciente s-ano	Taxa	N (eventos)	Paciente s-ano	Taxa
Compressão da medula espinhal	38	1.149,7	0,033	21	494,9	0,042
Fratura patológica	41	1.149,7	0,036	15	494,9	0,030
Radioterapia óssea	130	1.149,7	0,113	83	494,9	0,168
Cirurgia óssea	15	1.149,7	0,013	9	494,9	0,018

Tabela 12. Taxa de EREs em DPr2 e DPr3. (5)

Evento	Enzalutamida+ADT			ADT		
	N (eventos)	Paciente s-ano	Taxa	N (eventos)	Paciente s-ano	Taxa
Compressão da medula espinhal	176	1.572,2	0,112	176	1.572,2	0,112
Fratura patológica	100	1.572,2	0,064	100	1.572,2	0,064
Radioterapia óssea	586	1.572,2	0,373	586	1.572,2	0,373
Cirurgia óssea	39	1.572,2	0,025	39	1.572,2	0,025

Os dados de custo foram calculados com base em *microcosting*, detalhado no ANEXO 1, e estão apresentados na Tabela 13.

Tabela 13. Custo de manejo de EREs.

Evento	Custo por evento
Compressão da medula espinhal	R\$ 50.535,92
Fratura patológica	R\$ 6.097,88
Radioterapia óssea	R\$ 27.409,57
Cirurgia óssea	R\$ 41.632,54

Com base nas taxas apresentadas na Tabela 11 e Tabela 12, e com os custos por evento da Tabela 13 foi possível calcular o custo médio por ERE e estágio de progressão da doença para os braços enzalutamida associada à ADT e ADT (Tabela 14).

Tabela 14. Custo médio dos EREs por estado de saúde.

Estado de saúde	Enzalutamida+ADT	ADT
DPr1	R\$ 28.384,42	R\$ 29.706,33
DPr2	R\$ 30.177,35	R\$ 30.177,35
DPr3	R\$ 30.177,35	R\$ 30.177,35

1.11 Resultados

Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. Esta é definida, para duas ou mais alternativas de tratamento específicas, como o custo adicional proporcionado pela tecnologia em análise dividido pelo ganho adicional em AVLM (Equação 1).

Os resultados da comparação entre enzalutamida associada à ADT e ADT estão apresentados na Tabela 15 e Tabela 16. Estes resultados foram avaliados ao longo de

um horizonte de tempo de 3 e 10 anos, respectivamente, com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Tabela 15. Resultados da análise de custo-efetividade: Resultados em 3 anos.

	Enzalutamida+ADT	ADT	Incremental
Custo total	R\$ 401.865	R\$ 241.249	R\$ 160.615
Aquisição de medicamentos	R\$ 339.670	R\$ 49.800	R\$ 289.870
Tratamentos subsequentes	R\$ 58.112	R\$ 186.002	-R\$ 127.893
Outros custos	R\$ 4.083	R\$ 5.447	-R\$ 1.365
AVLM	2,24	1,41	0,83
RCEI (R\$ / ano livre de metástase)			R\$ 194.185

Tabela 16. Resultados da análise de custo-efetividade: Resultados em 10 anos.

	Enzalutamida+ADT	ADT	Incremental
Custo total	R\$ 651.036	R\$ 385.999	R\$ 265.037
Aquisição de medicamentos	R\$ 471.786	R\$ 56.009	R\$ 415.777
Tratamentos subsequentes	R\$ 164.491	R\$ 313.160	-R\$ 148.669
Outros custos	R\$ 14.759	R\$ 16.830	-R\$ 2.071
AVLM	3,11	1,58	1,52
RCEI (R\$ / ano livre de metástase)			R\$ 174.246

Os resultados da análise de custo-efetividade sugerem que a utilização de enzalutamida associada à ADT no tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração proporciona um aumento de custo com significativa melhora na sobrevida livre de metástase (ganho de aproximadamente 10 meses e 1,5 ano, nos cenários de 3 e 10 anos, respectivamente, quando comparada à ADT).

1.12 Análise de sensibilidade

1.12.1 Análise de sensibilidade univariada

Um importante elemento em um estudo econômico para a tomada de decisão é a quantificação da incerteza envolvida nos seus resultados e a identificação das variáveis que mais afetam esta incerteza. A análise de sensibilidade univariada considera a variação de um parâmetro por vez, avaliando seu impacto sobre o resultado final da análise.

Todos os parâmetros envolvidos na análise foram avaliados em análise de sensibilidade univariada, assumindo uma variação de $\pm 10\%$ em relação ao seu valor no cenário base.

A Tabela 17 apresenta os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise e seu intervalo de variação. Os resultados da análise foram apresentados por meio de um diagrama de tornado, considerando o horizonte de 3 anos (cenário base), conforme a Figura 4.

Tabela 17. Parâmetros de maior impacto avaliados em análise de sensibilidade.

Parâmetro	Base	Limite inferior	Limite superior
Spline SLM - Gamma 1 - Enzalutamida	2,60	2,34	2,86
Spline SLM - Gamma 0 - Enzalutamida	-6,97	-7,67	-6,27
Weibull SG - Intercepto - Placebo	4,03	3,86	4,21
Weibull SG - Escala - Placebo	0,42	0,34	0,51
Weibull SG - Intercepto - Enzalutamida	4,33	4,13	4,52
Weibull SG - Escala - Enzalutamida	0,53	0,44	0,62
Tempo mediano de tratamento - Químio (DPr1)	5,60	4,93	8,22
Tempo mediano de tratamento - Químio (DPr2)	5,60	5,48	9,13
Taxa de desconto (efetividade)	0,05	0,00	0,10

Parâmetro	Base	Limite inferior	Limite superior
Tempo mediano de tratamento - Abiraterona (DPr1)	8,00	5,55	9,25
Tempo mediano de tratamento - Abiraterona (DPr3)	8,00	5,55	9,25
Taxa de MACE - ADT	0,02	0,01	0,03
Taxa de desconto (custos)	0,05	0,00	0,10

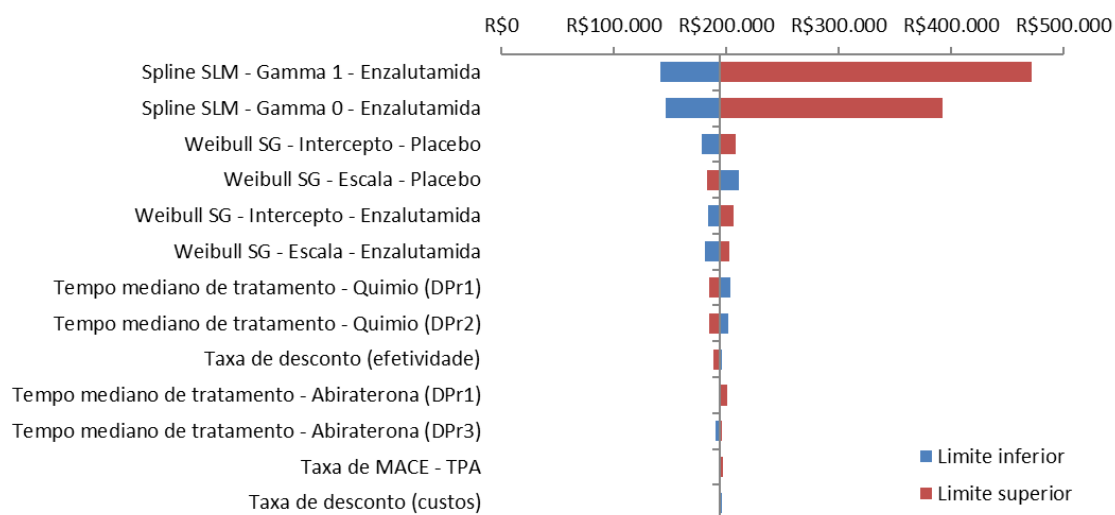


Figura 4. Resultados da análise de sensibilidade univariada – Desfecho: AVLm (Horizonte de tempo de 3 anos).

Os parâmetros de maior impacto nos resultados da análise de sensibilidade univariada foram os parâmetros gamma 0 e 1, dos *splines* utilizados para a parametrização das curvas de SLM de enzalutamida associada à ADT. Uma vez que estes parâmetros controlam o comportamento da curva de SLM do medicamento, prolongando o tempo em SLM, quando no limite inferior, e reduzindo, quando no limite superior, é natural que influenciem diretamente a RCEI, uma vez que alteram diretamente os resultados de efetividade.

1.12.2 Análise de sensibilidade probabilística

A análise de sensibilidade probabilística considera variações de diversos parâmetros por vez, e foi realizada através da atribuição de uma distribuição de probabilidade apropriada para cada um dos parâmetros analisados. Para os parâmetros de custo foi atribuída à distribuição de probabilidade gama, para as taxas de eventos clínicos foi atribuída a distribuição beta e log-normal aos HR e parâmetros das curvas de sobrevida utilizadas na análise. Todos os parâmetros foram variados assumindo-se um erro padrão de 10% em relação ao valor do cenário base.

A análise de sensibilidade probabilística foi calculada com 1.000 simulações. Os resultados estão apresentados na Figura 5 para o desfecho AVLm.

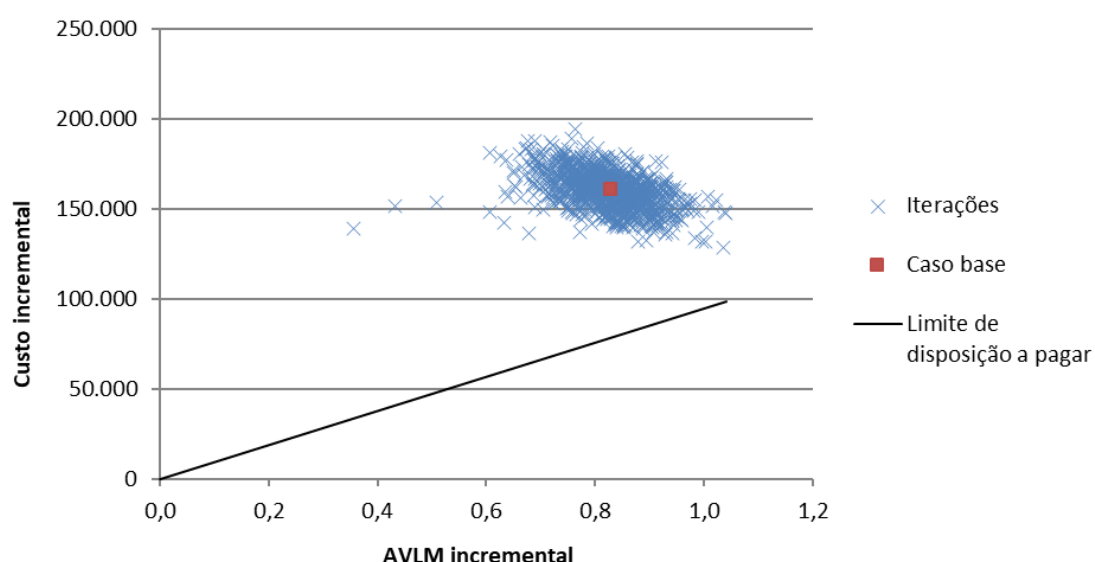


Figura 5. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Planos de custo-efetividade (Horizonte de tempo de 3 anos).

A integralidade das iterações da análise de sensibilidade probabilística se localizou no quadrante I (maior custo e maior efetividade). Além disso, 100% das iterações localizaram-se acima do limite de disposição a pagar hipotético, equivalente a 3 vezes o PIB per capita nacional (aproximadamente R\$ 95 mil), em 2017.

A curva de aceitabilidade, apresentada na Figura 6, apresenta a probabilidade do tratamento com enzalutamida ser custo-efetivo em função do limite de disposição a pagar. A partir desta análise pode-se concluir que, a partir de um limite de R\$ 200 mil, o tratamento com enzalutamida passa a ter maior chance de ser custo-efetivo.

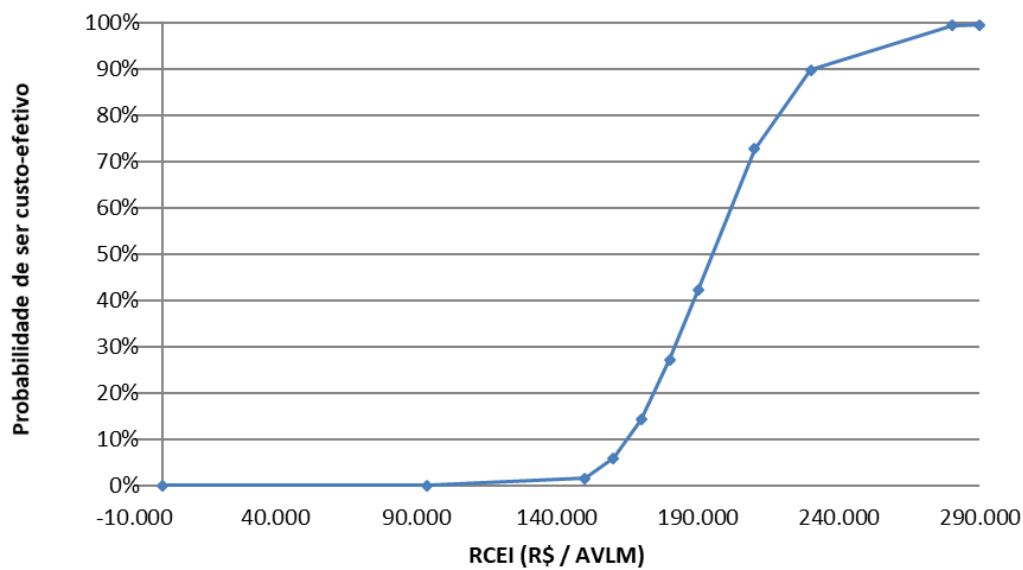


Figura 6. Resultados da análise de sensibilidade probabilística – Curva de aceitabilidade (Horizonte de tempo de 3 anos).

2. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de XTANDI® (enzalutamida) em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração foi avaliado por meio de uma análise de custo-efetividade que avaliou os custos incrementais promovidos pelo uso do medicamento em associação à ADT, bem como, os ganhos em efetividade quando comparado ao tratamento exclusivo com ADT.

Os resultados da análise sugerem que XTANDI® (enzalutamida) é uma alternativa de tratamento com maior custo quando comparado ao ADT, porém, com significativos ganhos em AVLm. Estes resultados foram testados em análise de sensibilidade e mostraram-se condizente com aqueles apresentados no cenário base da análise.

Dessa forma, conclui-se que o uso de XTANDI® (enzalutamida) pode ser considerado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, sendo uma opção terapêutica de relação de custo-efetividade adequada quando no contexto do SSS.

3. REFERÊNCIAS

1. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(26):2465–74. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800536>
2. Ministério da Saúde (Brasil). Secretaria de Ciência- Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e. Diretrizes Metodológicas - Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2009. 152 p.
3. Beaver J, Kluetz P, Pazdur R. Metastasis-free Survival — A New End Point in Prostate Cancer Trials. *N Engl J Med*. 2018;378(26):2458–60.
4. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2004 Oct 7;351(15):1502–12.
5. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–33.
6. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PF, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 Feb;16(2):152–60. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25601341>
http://ac.els-cdn.com/S1470204514712057/1-s2.0-S1470204514712057-main.pdf?_tid=6d6d5738-8271-11e6-91b6-00000aab0f01&acdnat=1474733616_cad82baa1a050d913f5c99538ff0aae3
7. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: Final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2012;13(10):983–92.
8. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *New Engl J Med*. 2012;367(13):1187–97.
9. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Listas de preços de medicamentos [Internet]. 2018. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br/listas-de-precos>

10. Ministério da Saúde (Brasil). Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Lista A de medicamentos de referência. Brasília: ANVISA; 2018.
11. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa de Orçamentos Familiares: 2008-2009. Análise do Consumo Alimentar Pessoal no Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2011. 150 p.
12. Fernandes RA, Takemoto MLS, Bines J, Tolentino ACM, Takemoto MMS, Santos PML, et al. Sequential treatment of metastatic renal cell carcinoma with targeted therapies: Adverse events associated costs, from the public and private perspectives in Brazil. *Value Heal*. 2011;14(7):A439.

ANEXO 1. MICROCOSTING

Astenia/Fadiga

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 71,68	R\$ 143,36	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	1	R\$ 13,32	R\$ 13,32	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	1	R\$ 6,00	R\$ 6,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	1	R\$ 6,00	R\$ 6,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
VHS	60%	1	R\$ 6,00	R\$ 3,60	CBHPM 5ª edição	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	1	R\$ 17,86	R\$ 17,86	CBHPM 5ª edição	4.03.07.64-6
ECG	100%	1	R\$ 38,54	R\$ 38,54	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	100%	1	R\$ 364,76	R\$ 364,76	CBHPM 5ª edição	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 51,74	R\$ 51,74	CBHPM 5ª edição	4.08.05.02-6
CUSTO TOTAL - Fadiga				R\$ 645,18		

Quedas

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Tratamento cirúrgico da fratura de fêmur decorrente de quedas	10%	1	R\$ 39.160,75	R\$ 3.916,08	Ardnt, 2011	-
Traumas leves - Consulta com especialista	90%	1	R\$ 71,68	R\$ 64,51	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Traumas leves - Radiografia de articulação	90%	1	R\$ 48,79	R\$ 43,91	CBHPM 5ª edição	4.08.04.05-4
TOTAL				R\$ 4.024,50		

Hematúria

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo Total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 71,68	R\$ 143,36	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
EAS	100%	1	R\$ 12,82	R\$ 12,82	CBHPM 5ª edição	4.03.11.21-0
Cultura em urina	100%	1	R\$ 27,81	R\$ 27,81	CBHPM 5ª edição	4.03.10.21-3
Hemograma	100%	1	R\$ 13,32	R\$ 13,32	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Ureia	100%	1	R\$ 6,00	R\$ 6,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	1	R\$ 6,00	R\$ 6,00	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
CUSTO TOTAL - Hematúria				R\$ 209,31		

Hipertensão

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	3	R\$ 447,94	R\$ 1.343,82	Calculado	-
Hemograma	20%	2	R\$ 13,32	R\$ 5,33	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Glicose	30%	3	R\$ 6,00	R\$ 5,40	CBHPM 5ª edição	4.03.02.04-0
Ureia	30%	3	R\$ 6,00	R\$ 5,40	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	30%	3	R\$ 4,53	R\$ 4,08	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	30%	3	R\$ 4,53	R\$ 4,08	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	30%	3	R\$ 4,53	R\$ 4,08	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
Gasometria arterial	30%	3	R\$ 28,08	R\$ 25,27	CBHPM 5ª edição	4.03.02.01-6
Coagulograma	30%	3	R\$ 31,45	R\$ 28,31	CBHPM 5ª edição	4.03.04.92-2
CK	30%	2	R\$ 11,04	R\$ 6,62	CBHPM 5ª edição	4.03.01.62-1
CK MB	30%	2	R\$ 27,43	R\$ 16,46	CBHPM 5ª edição	4.03.01.66-4
Troponina	30%	2	R\$ 42,20	R\$ 25,32	CBHPM 5ª edição	4.03.02.57-1
Mioglobina	30%	2	R\$ 42,20	R\$ 25,32	CBHPM 5ª edição	4.03.02.24-5
ECG	30%	3	R\$ 38,54	R\$ 34,69	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	10%	1	R\$ 364,76	R\$ 36,48	CBHPM 5ª edição	4.09.01.10-6
AAS	30%	3	R\$ 0,15	R\$ 0,13	CMED, PF 18%	538100303111110
Propranolol	30%	3	R\$ 0,20	R\$ 0,18	CMED, PF 18%	533002802110112
Atenolol	30%	3	R\$ 0,64	R\$ 0,57	CMED, PF 18%	520702401117111
Nifedipina	30%	3	R\$ 0,47	R\$ 0,43	CMED, PF 18%	504614120027017
Furosemida	30%	3	R\$ 1,21	R\$ 1,09	CMED, PF 18%	502807301157313
Captopril	30%	3	R\$ 0,79	R\$ 0,71	CMED, PF 18%	506701802112114
TOTAL - Tratamento Hospitalar				R\$ 1.573,75		

TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 71,68	R\$ 143,36	CBHPM 5ª edição	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 13,32	R\$ 26,64	CBHPM 5ª edição	4.03.04.36-1
Ureia	100%	2	R\$ 6,00	R\$ 12,00	CBHPM 5ª edição	4.03.02.58-0
Creatinina	100%	2	R\$ 4,53	R\$ 9,06	CBHPM 5ª edição	4.03.01.63-0
Sódio	100%	2	R\$ 4,53	R\$ 9,06	CBHPM 5ª edição	4.03.02.42-3
Potássio	100%	2	R\$ 4,53	R\$ 9,06	CBHPM 5ª edição	4.03.02.31-8
ECG com esforço	80%	1	R\$ 42,81	R\$ 34,25	CBHPM 5ª edição	4.14.01.18-2
ECG	100%	2	R\$ 38,54	R\$ 77,08	CBHPM 5ª edição	4.01.01.01-0
MAPA	100%	1	R\$ 236,18	R\$ 236,18	CBHPM 5ª edição	2.01.02.03-8
Cintilografia do miocárdio	20%	1	R\$ 454,78	R\$ 90,96	CBHPM 5ª edição	4.07.01.06-9
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 364,76	R\$ 729,52	CBHPM 5ª edição	4.09.01.10-6
TOTAL - Tratamento Ambulatorial				R\$ 1.377,16		
CUSTO TOTAL - HAS				R\$ 2.950,91		

Evento cardiovascular maior

	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	5	R\$ 3.831,11	R\$ 19.155,57	Calculado	-
Diária em UTI	100%	2	R\$ 6.273,00	R\$ 12.546,01	Calculado	-
Coronariografia	5%	1	R\$ 2.600,00	R\$ 130,00	Planserv	84.00.802-1
Coronariografia + angioplastia + colocação de stent	25%	1	R\$ 24.774,09	R\$ 6.267,84	Planserv	84.00.809-1
Cirurgia de revascularização do miocárdio	27%	1	R\$ 32.847,67	R\$ 8.934,57	Planserv	84.02.911-X
Hemograma	100%	7	R\$ 15,61	R\$ 109,25	CBHPM 2016/2017	4.03.04.36-1
Glicose	100%	7	R\$ 7,04	R\$ 49,27	CBHPM 2016/2017	4.03.02.04-0
Ureia	100%	7	R\$ 7,04	R\$ 49,27	CBHPM 2016/2017	4.03.02.58-0
Gasometria	100%	10	R\$ 33,03	R\$ 330,31	CBHPM 2016/2017	4.03.02.01-6
Coagulograma	100%	7	R\$ 44,24	R\$ 309,68	CBHPM 2016/2017	4.03.04.92-2
CK	100%	4	R\$ 19,38	R\$ 77,50	CBHPM 2016/2017	4.03.01.64-8
CK MB	100%	4	R\$ 38,94	R\$ 155,76	CBHPM 2016/2017	4.03.01.66-4
Troponina	100%	4	R\$ 59,69	R\$ 238,78	CBHPM 2016/2017	4.03.02.57-1
Mioglobina	100%	4	R\$ 59,69	R\$ 238,78	CBHPM 2016/2017	4.03.02.24-5
ECG	100%	7	R\$ 48,06	R\$ 336,39	CBHPM 2016/2017	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	80%	1	R\$ 433,10	R\$ 346,48	CBHPM 2016/2017	4.09.01.10-6
Cintilografia do miocárdio	30%	1	R\$ 548,69	R\$ 164,61	CBHPM 2016/2017	4.07.01.06-9
Enoxaparina	100%	7	R\$ 91,55	R\$ 640,85	CMED, PF18% 03/2018	505613010036303
Alteplase	30%	1	R\$ 3.799,86	R\$ 1.139,96	CMED, PF0% 03/2018	504500101153319
Estreptoquinase	70%	1	R\$ 1.035,51	R\$ 724,86	CMED, PF18% 03/2018	502601401156414
AAS	100%	7	R\$ 0,15	R\$ 1,02	CMED, PF18% 03/2018	538100303111110
Propranolol	80%	7	R\$ 0,26	R\$ 1,48	CMED, PF18% 03/2018	531603203118316
Atenolol	20%	7	R\$ 0,48	R\$ 0,67	CMED, PF18% 03/2018	526113603113115
Sinvastatina	50%	7	R\$ 3,24	R\$ 11,33	CMED, PF18% 03/2018	507722506111115
Diltiazem	60%	7	R\$ 0,47	R\$ 1,96	CMED, PF18% 03/2018	507707207117118
Captopril	70%	7	R\$ 0,33	R\$ 1,63	CMED, PF18% 03/2018	506701802112114
Nitrato	60%	7	R\$ 0,23	R\$ 0,95	CMED, PF18% 03/2018	531601801115314
TOTAL				R\$ 51.964,76		

Pneumonia

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	5	R\$ 3.831,11	R\$ 19.155,57	Calculado	-
Hemograma	100%	3	R\$ 15,61	R\$ 46,82	CBHPM 2016/2017	4.03.04.36-1
Glicose	100%	2	R\$ 7,04	R\$ 14,08	CBHPM 2016/2017	4.03.02.04-0
Ureia	100%	2	R\$ 7,04	R\$ 14,08	CBHPM 2016/2017	4.03.02.58-0
Gasometria arterial	100%	3	R\$ 33,03	R\$ 99,09	CBHPM 2016/2017	4.03.02.01-6
VHS	100%	2	R\$ 7,04	R\$ 14,08	CBHPM 2016/2017	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 20,93	R\$ 41,86	CBHPM 2016/2017	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	1	R\$ 41,01	R\$ 41,01	CBHPM 2016/2017	4.03.10.24-8
ECG	100%	1	R\$ 48,06	R\$ 48,06	CBHPM 2016/2017	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 433,10	R\$ 216,55	CBHPM 2016/2017	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 63,63	R\$ 63,63	CBHPM 2016/2017	4.08.05.02-6
TC tórax	60%	1	R\$ 625,08	R\$ 375,05	CBHPM 2016/2017	4.10.01.07-9
Vancomicina 2g/dia	60%	5	R\$ 113,64	R\$ 340,92	CMED, PF18% 03/2018	526301303156411
Fluconazol 200mg/dia	20%	5	R\$ 262,53	R\$ 262,53	CMED, PF18% 03/2018	522204601153311
Aciclovir 800 mg/dia VO	20%	5	R\$ 32,03	R\$ 32,03	CMED, PF18% 03/2018	510609301119311
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 91,65	R\$ 183,30	CBHPM 2016/2017	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 15,61	R\$ 31,22	CBHPM 2016/2017	4.03.04.36-1
VHS	100%	1	R\$ 7,04	R\$ 7,04	CBHPM 2016/2017	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	60%	1	R\$ 20,93	R\$ 12,56	CBHPM 2016/2017	4.03.07.64-6
Radiografia de tórax	50%	1	R\$ 63,63	R\$ 31,81	CBHPM 2016/2017	4.08.05.02-6
TOTAL				R\$ 21.031,27		

Embolismo pulmonar

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	7	R\$ 435,05	R\$ 3.045,35	Calculado	-
Diária em UTI	100%	1,5	R\$ 1.585,60	R\$ 2.378,40	Calculado	-
Hemograma	100%	5	R\$ 13,32	R\$ 66,60	CBHPM 5a edição	4.03.04.36-1
Glicose	100%	5	R\$ 6,00	R\$ 30,00	CBHPM 5a edição	4.03.02.04-0
Ureia	100%	5	R\$ 6,00	R\$ 30,00	CBHPM 5a edição	4.03.02.58-0
Gasometria arterial	100%	14	R\$ 28,08	R\$ 393,12	CBHPM 5a edição	4.03.02.01-6
Tempo de coagulação	100%	5	R\$ 4,23	R\$ 21,15	CBHPM 5a edição	4.03.04.58-2
Tempo de protrombina	100%	5	R\$ 8,73	R\$ 43,65	CBHPM 5a edição	4.03.04.59-0
Tempo de tromboplastina parcial ativada	100%	5	R\$ 8,73	R\$ 43,65	CBHPM 5a edição	4.03.04.63-9
Tempo de sangramento (Duke)	100%	5	R\$ 4,23	R\$ 21,15	CBHPM 5a edição	4.03.04.91-4
CK MB	100%	2	R\$ 33,13	R\$ 66,26	CBHPM 5a edição	4.03.01.66-4
Troponina	100%	2	R\$ 50,85	R\$ 101,70	CBHPM 5a edição	4.03.02.57-1
Mioglobina	100%	2	R\$ 50,85	R\$ 101,70	CBHPM 5a edição	4.03.02.24-5
ECG	100%	3	R\$ 38,54	R\$ 115,62	CBHPM 5a edição	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	100%	2	R\$ 364,76	R\$ 729,52	CBHPM 5a edição	4.09.01.10-6
Dímero D	100%	1	R\$ 123,94	R\$ 123,94	CBHPM 5a edição	4.03.04.90-6
Doppler	100%	2	R\$ 443,65	R\$ 887,30	CBHPM 5a edição	4.09.01.48-3
Cintilografia pulmonar	40%	1	R\$ 231,32	R\$ 92,53	CBHPM 5a edição	4.07.09.03-5
TC tórax	80%	1	R\$ 519,72	R\$ 415,78	CBHPM 5a edição	4.10.01.07-9
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 51,74	R\$ 51,74	CBHPM 5a edição	4.08.05.02-6
RM tórax	5%	1	R\$ 1.025,77	R\$ 51,29	CBHPM 5a edição	4.11.01.12-0
Alteplase	30%	1	R\$ 3.331,28	R\$ 999,38	CMED 14/04/2015, PF0%	5,045E+14
Estreptoquinase	70%	1	R\$ 908,11	R\$ 635,68	CMED 14/04/2015, PF18%	5,02601E+14
TOTAL - Tratamento Hospitalar				R\$ 10.445,50		

TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	4	R\$ 71,68	R\$ 286,72	CBHPM 5a edição	1.01.01.01-2
Fisioterapia respiratória	50%	24	R\$ 31,73	R\$ 380,76	CBHPM 5a edição	2.01.03.06-9
Hemograma	100%	2	R\$ 13,32	R\$ 26,64	CBHPM 5a edição	4.03.04.36-1
Tempo de coagulação	100%	4	R\$ 4,23	R\$ 16,92	CBHPM 5a edição	4.03.04.58-2
Tempo de protrombina	100%	4	R\$ 8,73	R\$ 34,92	CBHPM 5a edição	4.03.04.59-0
Tempo de tromboplastina parcial ativada	100%	4	R\$ 8,73	R\$ 34,92	CBHPM 5a edição	4.03.04.63-9
Tempo de sangramento (Duke)	100%	4	R\$ 4,23	R\$ 16,92	CBHPM 5a edição	4.03.04.91-4
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 51,74	R\$ 51,74	CBHPM 5a edição	4.08.05.02-6
Doppler	20%	1	R\$ 443,65	R\$ 88,73	CBHPM 5a edição	4.09.01.48-3
ECG	100%	2	R\$ 38,54	R\$ 77,08	CBHPM 5a edição	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	20%	1	R\$ 364,76	R\$ 72,95	CBHPM 5a edição	4.09.01.10-6
Dímero D	100%	1	R\$ 123,94	R\$ 123,94	CBHPM 5a edição	4.03.04.90-6
TC angiografia	100%	1	R\$ 541,26	R\$ 541,26	CBHPM 5a edição	4.10.01.16-8
TOTAL - Tratamento Ambulatorial				R\$ 1.753,50		
TOTAL - EP				R\$ 12.199,01		

Retenção urinária

TRATAMENTO HOSPITALAR	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Diária em enfermaria	100%	5	R\$ 698,28	R\$ 3.491,42	Calculado	-
Hemograma	100%	5	R\$ 15,59	R\$ 77,95	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
Glicose	100%	5	R\$ 7,02	R\$ 35,10	CBHPM 2015	4.03.02.04-0
Ureia	100%	5	R\$ 7,02	R\$ 35,10	CBHPM 2015	4.03.02.58-0
Gasometria	100%	10	R\$ 32,89	R\$ 328,90	CBHPM 2015	4.03.02.01-6
VHS	100%	5	R\$ 7,02	R\$ 35,10	CBHPM 2015	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 20,92	R\$ 41,84	CBHPM 2015	4.03.07.64-6
Hemocultura	100%	1	R\$ 40,87	R\$ 40,87	CBHPM 2015	4.03.10.24-8
ECG	100%	1	R\$ 45,15	R\$ 45,15	CBHPM 2015	4.01.01.01-0
Ecocardiograma	50%	1	R\$ 427,27	R\$ 213,64	CBHPM 2015	4.09.01.10-6
Radiografia tórax	100%	1	R\$ 60,72	R\$ 60,72	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
TC tórax	60%	1	R\$ 609,21	R\$ 365,53	CBHPM 2015	4.10.01.07-9
Urinocultura	100%	2	R\$ 32,57	R\$ 65,14	CBHPM 2015	4.03.10.21-3
Antibiograma	100%	2	R\$ 45,66	R\$ 91,32	CBHPM 2015	4.03.10.02-7
Vancomicina 2g/dia	100%	5	R\$ 113,64	R\$ 568,20	CMED, PF18% 03/2018	5,26301E+14
Ciprofloxacina	100%	10	R\$ 83,13	R\$ 831,28	CMED, PF18% 03/2018	5,09515E+14
Fluconazol 200mg/dia	20%	5	R\$ 262,53	R\$ 262,53	CMED, PF18% 03/2018	5,22205E+14
Aciclovir 800 mg/dia VO	20%	5	R\$ 32,03	R\$ 32,03	CMED, PF18% 03/2018	5,10609E+14
TOTAL				R\$ 6.621,80		
TRATAMENTO AMBULATORIAL	% em uso	Quantidade	Custo unitário	Custo total	Fonte	Código
Consulta com especialista	100%	2	R\$ 83,97	R\$ 167,94	CBHPM 2015	1.01.01.01-2
Hemograma	100%	2	R\$ 15,59	R\$ 31,18	CBHPM 2015	4.03.04.36-1
VHS	100%	2	R\$ 7,02	R\$ 14,04	CBHPM 2015	4.03.04.37-0
Proteína C reativa	100%	2	R\$ 20,92	R\$ 41,84	CBHPM 2015	4.03.07.64-6
Urinocultura	100%	2	R\$ 32,57	R\$ 65,14	CBHPM 2015	4.03.10.21-3
Antibiograma	100%	2	R\$ 45,66	R\$ 91,32	CBHPM 2015	4.03.10.02-7
Radiografia de tórax	100%	1	R\$ 60,72	R\$ 60,72	CBHPM 2015	4.08.05.02-6
TOTAL				R\$ 472,18		
TOTAL				R\$ 7.093,98		

Compressão da medula espinhal

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Consulta médica	100%	4	R\$ 91,65	R\$ 366,60	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Tomografia computadorizada de coluna	100%	2	R\$ 526,34	R\$ 1.052,68	CBHPM 2016	4.10.01.12-5
Ressonância magnética de coluna	100%	2	R\$ 1.234,65	R\$ 2.469,30	CBHPM 2016	4.11.01.22-7
Cintilografia óssea	50%	1	R\$ 397,09	R\$ 198,55	CBHPM 2016	4.07.06.01-0
Fisioterapia	100%	20	R\$ 69,56	R\$ 1.391,20	CBHPM 2016	2.01.03.53-0
Tumor ósseo vertebral - tratamento cirúrgico	100%	1	R\$ 45.057,60	R\$ 45.057,60	Planserv, 2011	85.20.143-X
Total				R\$ 50.535,92		

Fratura patológica

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Consulta médica	100%	6	R\$ 91,65	R\$ 549,90	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Tomografia computadorizada de coluna	100%	3	R\$ 526,34	R\$ 1.579,02	CBHPM 2016	4.10.01.12-5
Ressonância magnética de coluna	100%	2	R\$ 1.234,65	R\$ 2.469,30	CBHPM 2016	4.11.01.22-7
Fisioterapia	100%	20	R\$ 69,56	R\$ 1.391,20	CBHPM 2016	2.01.03.53-0
Tratamento conservador da fratura	100%	1	R\$ 108,46	R\$ 108,46	CBHPM 2016	3.07.15.12-1
TOTAL				R\$ 6.097,88		

Radioterapia óssea

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Tomografia computadorizada	100%	2	R\$ 620,16	R\$ 1.240,32	CBHPM 2016	4.10.01.14-1
Cintilografia óssea	50%	1	R\$ 397,09	R\$ 198,55	CBHPM 2016	4.07.06.01-0
PET scan	100%	1	R\$ 2.960,19	R\$ 2.960,19	CBHPM 2016	4.07.08.12-8
Inibidor da osteólise	100%	4	R\$ 1.199,94	R\$ 4.799,76	CMED PF 18%, 08/2018	506712402153412
Radioterapia paliativa (por campo)						
Tratamento de metástase óssea (estrôncio 90)	100%	10	R\$ 372,01	R\$ 3.720,10	CBHPM 2016	4.07.10.07-6
Bloco de colimação	100%	10	R\$ 296,83	R\$ 2.968,30	CBHPM 2016	4.12.01.19-1
Cheque filme	100%	10	R\$ 52,23	R\$ 522,30	CBHPM 2016	4.12.01.06-0
Simulação de tratamento - intermediária	100%	10	R\$ 418,47	R\$ 4.184,70	CBHPM 2016	4.12.01.09-4
Taxa de sala de radioterapia	100%	10	R\$ 67,35	R\$ 673,46	Planserv, 2/2012	71.00.310-1
Planejamento técnico computadorizado intermediário	100%	10	R\$ 614,19	R\$ 6.141,90	CBHPM 2016	4.12.01.15-9
Total				R\$ 27.409,57		

Cirurgia óssea

	% uso	Quantidade	Custo unitário	Custo anual	Fonte	Código
Consulta médica	100%	4	R\$ 91,65	R\$ 366,60	CBHPM 2016	1.01.01.01-2
Radiografia	100%	4	R\$ 65,06	R\$ 260,24	CBHPM 2016	4.08.04.03-8
Tomografia computadorizada	100%	1	R\$ 620,16	R\$ 620,16	CBHPM 2016	4.10.01.14-1
Tratamento cirúrgico de fratura de fêmur	100%	1	R\$ 39.160,74	R\$ 39.160,74	Arndt, 2011	-
Fisioterapia	100%	20	R\$ 61,24	R\$ 1.224,80	CBHPM 2016	2.01.03.48-4
TOTAL				R\$ 41.632,54		