

# ANÁLISE CUSTO-EFECTIVIDADE DO SAMÁRIO-153-EDTMP *VERSUS* TERAPÊUTICA CONVENCIONAL DA DOR Em Doentes com Metástases Ósseas Múltiplas Dolorosas em Portugal

ANA MACEDO, ANTÓNIO ARAÚJO, FERNANDO CARVALHO MELO, GARÇÃO NUNES, GUILHERMINA CANTINHO, INÊZ AMORIM

KeyPoint. Serviço de Urologia do Hospital Curry Cabral. Atomedical. Lisboa. Serviço de Oncologia. Instituto Português de Oncologia. Serviço de Urologia. Centro Hospitalar de Torres Vedras. Serviço de Medicina Nuclear. Hospital de Santo António. Porto

## RESUMO

**Introdução:** O cancro da próstata é uma importante causa de morbilidade e mortalidade. Em Portugal, de acordo com um estudo publicado em 2003, a taxa de novos casos de cancro na próstata era de 53 por 100.000 homens, em 2000, com uma taxa de mortalidade padronizada pela idade de 28 por 100.000 (em 1995). As metástases ósseas múltiplas são uma das principais complicações associadas ao cancro de próstata avançado. O Samário-EDTMP mostrou ser uma alternativa segura e eficaz no tratamento paliativo da dor associada a metástases ósseas. O objectivo deste estudo económico é avaliar o custo-efectividade do tratamento da dor associada a metástases ósseas múltiplas com Samário-153-EDTMP *versus* terapêutica convencional da dor, no carcinoma da próstata hormono-refractário, em Portugal.

**Metodologia:** Estudo de custo-efectividade que compara os custos directos do tratamento de doentes com múltiplas metástases ósseas dolorosas com Samário-153-EDTMP *versus* terapêutica convencional para a dor, na perspectiva do Sistema Nacional de Saúde, em Portugal, num horizonte temporal de quatro meses.

**Resultados:** Os custos directos totais num período de quatro meses são 2.311,91 € para um doente tratado com Samário-153-EDTMP *versus* 2.450,74 € para um doente sob tratamento padrão. De acordo com o modelo, um doente tratado com Samário-153-EDTMP representa um decréscimo de custos de 138,83 €

**Conclusão:** O Samário-153-EDTMP é não só um método terapêutico muito eficaz mas também uma solução com custos reduzidos quando comparado à terapêutica convencional da dor, em doentes com dor devida a metástases ósseas múltiplas, em Portugal.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Análise custo-efectividade, Samário-153-EDTMP, cancro da próstata, metástases ósseas múltiplas, dor*

## SUMMARY

**COST-EFFECTIVENESS OF SAMARIUM-153-EDTMP FOR THE TREATMENT OF PAIN DUE TO MULTIPLE BONE METASTASES IN HORMONE-REFRACTORY PROSTATE CANCER VERSUS CONVENTIONAL PAIN THERAPY, IN PORTUGAL**

**Introduction:** Prostate cancer is a significant cause of morbidity and mortality. In Portugal alone, according to a study published in 2003, the rate of new prostate cancer cases were 53 per 100,000 men (in 2000), with an age-standardized mortality rate of about 28 per 100,000 (in 1995). Multiple bone metastases are one of the major complications of advanced prostate cancer. Samarium-EDTMP showed to be a safe and effective alternative for palliative treatment of bone metastases.

The goal of this economic study is to assess the cost-effectiveness of Samarium-153-EDTMP for the treatment of pain due to multiple bone metastases in hormone-refractory prostate cancer versus conventional pain therapy, in Portugal.

**Methodology:** Cost-effectiveness study that compares the expected direct costs to the National Health System of managing patients with painful multiple bone metastases with Samarium-153-EDTMP versus conventional pain therapy, in Portugal, in a 4-months period.

**Results:** The total direct 4 months cost was 2,311.91 € for a patient treated with Samarium-153-EDTMP versus 2,450.74 € for a patient under standard treatment. According to the model a patient treated with Samarium-153-EDTMP represents a 138.83 € saving.

**Conclusion:** Samarium-153-EDTMP was not only a very effective therapeutic option but also an option with less cost than the conventional pain therapy, in patients with pain due to multiple bone metastases, in Portugal.

*Key Words:* Cost-effectiveness; Samarium-153-EDTMP, prostate cancer, multiple bone metastasis, pain

## INTRODUÇÃO

O cancro da próstata é uma causa significativa de morbilidade e mortalidade na Europa e nos Estados Unidos. Em Portugal, de acordo com um estudo publicado em 2003, a taxa de incidência de cancro da próstata era de 53 por 100.000 homens (em 2000), com uma taxa de mortalidade padronizada pela idade de cerca de 28 por 100.000 (em 1995)<sup>1</sup>.

O cancro da próstata é um dos cancros mais prevalentes no homem, sendo responsável por cerca de 1% de todas as mortes no sexo masculino. A sua incidência tem crescido aproximadamente 2 a 3% por ano, devido ao envelhecimento natural da população, conjugado com a divulgação continuada e generalizada de melhores testes de diagnós-

tico, como o do antígeno específico da próstata (PSA).

O prognóstico geral para o cancro da próstata diagnosticado continua a ser fraco, com 70% de sobrevida aos 10 anos em comparação com a população geral. Cerca de 50% dos casos são diagnosticados num estadio local avançado, e cerca de 30% apresentam metástases ósseas na altura do diagnóstico<sup>2</sup>.

As metástases ósseas múltiplas são uma das principais complicações do cancro da próstata avançado. A fisiopatologia das metástases ósseas é multifactorial, implicando vários processos biológicos entre o osso e as células tumorais<sup>3</sup>.

O cancro da próstata com extensão ao osso pode causar dois tipos distintos de complicações, frequentemente em simultâneo: destruição da estrutura óssea e crescimento

inadequado do osso e metástases ósseas. Ambos os processos afectam a integridade estrutural dos ossos.

A palição da dor devida a metástases ósseas é um dos problemas mais difíceis nos doentes com cancro da próstata hormono-refractário.

Embora tenham sido usadas várias terapêuticas no tratamento da dor devida a metástases ósseas, nenhuma delas constitui uma escolha óptima<sup>4</sup>.

Sartor et al, publicaram em Maio de 2004 um ensaio clínico<sup>5</sup> para avaliação do Samário-153-EDTMP (Quadramet®) no tratamento da dor devida a metástases ósseas do cancro da próstata hormono-refractário (estudo clínico 424Sm10/11). Os autores concluíram que o <sup>153</sup>Sm—EDTMP constitui uma alternativa segura e eficaz no tratamento paliativo das metástases ósseas.

Actualmente, as duas radioterapias metabólicas aprovadas, pela EMEA e pela FDA, para tratamento paliativo da dor são o Samário-153 e o Estrôncio-89. Sendo que, e apesar de não existirem estudos comparativos entre estes dois medicamentos, o Samário-153, por ter uma semi-vida muito mais curta que o Estrôncio-89 (1,9 dias *versus* 50,5 dias), apresenta vantagens no casos de mielossupressão, pois esta poderá ser revertida mais rapidamente.

O objectivo deste estudo de avaliação económica é determinar o custo-efectividade do Samário-153-EDTMP no tratamento da dor devida a metástases ósseas múltiplas do cancro da próstata hormono-refractário *versus* terapêutica convencional da dor em Portugal.

## METODOLOGIA

### Perspectiva

Este estudo compara os custos directos esperados para o Sistema Nacional de Saúde no tratamento de doentes com metástases ósseas múltiplas dolorosas com Samário-153-EDTMP *versus* terapêutica convencional da dor em Portugal.

### Desenho do estudo

Os dados do ensaio clínico foram combinados com os dados de utilização de recursos obtidos a partir de um painel de peritos, constituído por dois especialistas de medicina nuclear, dois urologistas e um oncologista.

Este modelo baseia-se em doentes com dor devida a metástases ósseas múltiplas osteoblásticas confirmadas (evidenciadas por cintigrafia óssea com radionúclidos). O modelo de esquema de tratamento corresponde a um ciclo de quatro meses com alívio da dor pressuposto por efeito da terapêutica radionuclídica<sup>6</sup> (figura 1).

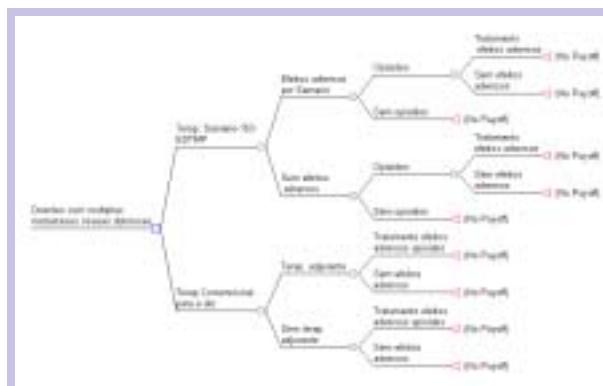


Fig. 1 – Modelo de decisão do tratamento de metástases ósseas múltiplas durante 4 meses, em Portugal

### Utilização de recursos

A análise económica baseia-se nos resultados da fase de observação aos quatro meses do ensaio clínico.

Com excepção do uso de morfina, que se baseia nas respostas do painel de peritos, a utilização de recursos e custos associados resultam de *guidelines* e recomendações de tratamento<sup>7</sup>. Os parâmetros de eficácia foram obtidos exclusivamente do estudo publicado por Sartor et al.

### Custos

Os custos directos esperados de tratamento, designadamente os custos devidos à administração de Samário-153-EDTMP, opióides, incidência de efeitos adversos associados às opções terapêuticas consideradas, terapêutica adjuvante com bisfosfonatos e dexametasona e consultas médicas, foram estimados com base em fontes oficiais Portuguesas, com excepção do custo do Samário-153-EDTMP (Schering Lusitana e peritos)<sup>8</sup>.

### Análise custo-efectividade

Os resultados desta análise mostram:

- Diferenças nos custos directos esperados de quatro meses comparando a terapêutica convencional da dor e a terapêutica com Samário-153-EDTMP, por doente (quadro I);
- Diferenças nos custos directos esperados de quatro meses comparando a terapêutica convencional da dor e a terapêutica com Samário-153-EDTMP, por doente tratado com sucesso.

Os custos directos esperados por doente tratado com sucesso foram calculados dividindo os custos esperados por doente pela proporção de doentes tratados com sucesso em cada um dos regimes de tratamento aos quatro meses.

Quadro I – Terapêuticas consideradas e respectivos custos

		Dose	Frequência	Custo atribuído
<b>Terapêutica convencional para a dor</b>				
Opióides	Morfina (oral)	30 mg	2 vezes por dia	0,61 €/comprimido
	Fentanil (transdérmico)	25-50 pg	3 em 3 dias	8,88 €/adesivo
AINEs	Naproxeno	500 mg	2 vezes por dia	0,39 €/comprimido
	Ibuprofeno	400 mg		0,08 €/comprimido
	Nimesulide	100 mg	0,17 €/comprimido	
	Diclofenac	50 mg	0,08 €/comprimido	
	Metamizol magnésico	575 mg	0,19 €/comprimido	
	Clonixina	300 mg	2 vezes por dia	0,42 €/comprimido
	Paracetamol + fosfato de codeína	500 mg + 30 mg	0,15 €/comprimido	
	Tramadol	100-150 mg	2 vezes por dia	0,23 €/comprimido
Bifosfonatos	Ácido zoledrónico	4 mg		282,15 €
	Pamidronato	90 mg	4 em 4 semanas	240,32 €
	Ácido clodrónico	520-800 mg		1,16 €/comprimido
Corticosteróides	Prednisolona	20 mg	2-3 vezes por dia	0,09 €/comprimido
<b>Terapêutica com Samário</b>				
Samário		37MBq/kg (1 mCi/kg)	1 vez	1.516,35 €
		2 GBq	2 vezes	1.627,50 €
		3 GBq		1.732,50 €
		4 GBq		1.995,00 €

### Análises de sensibilidade

Estas análises são necessárias para testar os pressupostos com algum nível de incerteza associada. Foram efectuadas análises de sensibilidade em relação às seguintes variáveis: terapêutica adjuvante; diferença na utilização de opióides; eficácia do Samário-153-EDTMP e segunda utilização de Samário-153-EDTMP. Estas análises avaliam o impacto da variação do valor desses pressupostos nos resultados globais.

### Pressupostos do modelo

O modelo de decisão de tratamento de doentes com metástases ósseas dolorosas utilizado foi adaptado de um modelo do mesmo tipo aplicado num estudo Alemão<sup>9</sup>. As opções de tratamento no modelo são:

- continuar com a terapêutica convencional da dor;
- iniciar a terapêutica radionuclídica.

A terapêutica convencional pode ser acompanhada por terapêutica adjuvante ou não. Além disso, o tratamento de efeitos adversos devido aos opióides pode ser necessário ou não. A estrutura do modelo foi subsequentemente diferenciada devido ao facto de poderem ser considerados diferentes regimes de terapêutica adjuvante, bem como diferentes efeitos adversos dos opióides com probabilidades de ocorrência específicas.

A terapêutica radionuclídica com Samário-153-EDTMP pode causar efeitos adversos específicos ou requerer temporariamente o uso de opióides adicionais, que por sua vez podem causar efeitos adversos implicando tratamento. Assim, a estrutura do modelo foi também alterada para

ter em consideração a possibilidade de ocorrência de diferentes efeitos adversos da terapêutica com Samário-153-EDTMP, bem como de diferentes efeitos adversos de opióides com probabilidades de ocorrência específicas.

De modo a manter a estrutura o mais simples possível, estas opções foram tidas em conta no modelo em folha de cálculo mas não na estrutura da árvore de decisão (figura 1).

O modelo incorpora os seguintes pressupostos resultantes do painel de peritos:

- Quase todos os doentes iniciam a medicação com anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) ou terapêutica analgésica não opióide. Com a progressão da doença, os doentes mudam entre as classes de fármacos analgésicos. Assume-se que cerca de 40% dos doentes são tratados com opióides e 60% com fármacos analgésicos não opióides.
- A terapêutica adjuvante é usada em cerca de 60% dos doentes. Destes, 90% tomam bifosfonatos.
- A terapêutica com Samário-153-EDTMP é usada em aproximadamente 8% dos doentes. O regime habitual é de 37 MBq/Kg (1 mCi/Kg), em administração única.
- Os efeitos adversos mais frequentes associados à terapêutica opióide são náuseas e vômitos (20 a 50%), fadiga (50%) e obstipação (80 a 100%). São usados metoclopramida e lactulose para o tratamento destes efeitos adversos.
- Os efeitos adversos mais frequentes associados à terapêutica não opióide são efeitos gastrointestinais. Cerca de 60% dos doentes recebem protecção gástrica (omeprazole 80% e sucralfato 20%).

O modelo também inclui custos de monitorização, nomeadamente aqueles associados ao hemograma, testes da função renal e hepática, calcemia e fosforemia, ionograma e fosfatase alcalina, quatro vezes durante um período de um ano. No caso dos doentes que recebem Samário-153-EDTMP considera-se que o hemograma é efectuado 10 a 12 vezes por ano.

Os doentes realizam uma cintigrafia óssea antes de iniciar a terapêutica. O TAC e a RM são usados apenas numa minoria dos doentes.

O painel considerou que estes doentes são observados por um urologista ou um oncologista, quatro vezes por ano. Outros especialistas tratam menos de 5% destes doentes.

Os resultados de eficácia foram calculados para um período de quatro meses, a partir dos dados recolhidos na fase observacional do estudo clínico realizado por Sartor *et al.*<sup>5</sup> Considerou-se assim no modelo que no grupo

placebo (n=46) a resposta completa à dor é atingida em 18% dos doentes.<sup>5</sup> No grupo do Samário-153-EDTMP (n=95) a resposta completa à dor é alcançada em 38% dos doentes.<sup>5</sup> A resposta à dor no período total foi medida como a melhor categoria de resposta à dor para cada doente durante o estudo.

Para efeitos do modelo a utilização média de opióides e as diferenças no uso de opióides entre os grupos foi determinada pelo painel de peritos.

Os custos de aquisição do Samário-153-EDTMP (perspectiva do SNS) foram usados no modelo.

## RESULTADOS

### Análise custo-efectividade

Aplicando o modelo de decisão (figura 1), o custo directo total aos quatro meses é de 2.311,91 € para um doente tratado com Samário-153-EDTMP *versus* 2.450,74 € no caso de um doente em terapêutica convencional. De acordo com o modelo, um doente tratado com Samário-153-EDTMP representa uma poupança de 138,83 € (quadro II).

Quadro II – Custo-efectividade incremental (ICER) do Samário-153-EDTMP em Portugal

	Eficácia	Custo directo total	Custo por resposta completa	ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio)
Placebo	18%	2.450,74 €	13.615,21 €	
Samário	38%	2.311,91 €	6.083,96 €	Samário dominante

Além disso, o custo directo total aos quatro meses foi de 6.083,96 € para ter um doente com resposta completa à dor se tratado com Samário-153-EDTMP, enquanto que este custo aumentou para 13.615,21 € se o doente recebeu terapêutica convencional.

### Análises de sensibilidade

Esta análise de custo-efectividade baseou-se nos resultados de um ensaio clínico e nos pressupostos de um painel de peritos. Os resultados foram sujeitos a uma análise de sensibilidade em relação aos seguintes parâmetros: uso de terapêutica adjuvante diferença na utilização de opióides entre tratamentos; eficácia e segundo tratamento com Samário-153-EDTMP

Considerando que a terapêutica adjuvante é usada em 20% dos doentes, o custo directo total da terapêutica convencional decresce para 973,39 € e o custo por doente com resposta completa à dor diminui para 5.407,73 € enquanto que os custos com Samário-153-EDTMP permanecem inalterados. Se a terapêutica adjuvante for usada em 40% dos doentes, o custo directo total da terapêutica convencional irá diminuir para 1.712,07 € e o custo por respos-

ta completa decrescerá para 9.55,47 € enquanto que os custos com o Samário-153-EDTMP permanecerão inalterados.

A variação dos valores atribuídos a todas as outras variáveis consideradas na análise de sensibilidade (diferença na utilização de opióides entre tratamentos; eficácia e segundo tratamento com Samário-153-EDTMP) não alterou os resultados finais, o que significa que, mesmo com base em pressupostos diferentes, o Samário-153-EDTMP continua a ser menos dispendioso que a terapêutica convencional da dor (quadro III).

Quadro III – Custo-efectividade incremental (ICER) do Samário-153-EDTMP em Portugal – Análise de Sensibilidade

		Custo directo total	Custo por resposta completa	ICER
Terapêutica adjuvante 20%	Placebo	973,39 €	5.407,73 €	
	Samário	2.311,91 €	6.083,96 €	6.692,57 €
Terapêutica adjuvante 40%	Placebo	1.712,07 €	9.511,47 €	
	Samário	2.311,91 €	6.083,96 €	2.999,21 €
Diferença no uso de opióides 20%	Placebo	2.450,74 €	13.615,21 €	
	Samário	2.351,73 €	6.188,75 €	Samário dominante
Diferença no uso de opióides 60%	Placebo	2.475,85 €	13.754,75 €	
	Samário	2.311,91 €	6.083,96 €	Samário dominante
2ª utilização de Samário	Placebo	2.450,74 €	13.615,21 €	
	Samário	2.138,66 €	5.628,04 €	Samário dominante
Eficácia 48%	Placebo	2.450,74 €	13.615,21 €	
	Samário	2.311,91 €	4.816,47 €	Samário dominante
Eficácia 28%	Placebo	2.450,74 €	13.615,21 €	
	Samário	2.311,91 €	8.256,81 €	Samário dominante

## DISCUSSÃO

As metástases ósseas dolorosas são um dos problemas mais difíceis em doentes com cancro da próstata hormono-refractário. Embora existam várias terapêuticas passíveis de utilização no tratamento da dor devida a metástases ósseas, nenhuma delas constitui uma escolha óptima. O Samário-153-EDTMP representa uma alternativa com evidência de eficácia e segurança.

Segundo dados de estudo aleatorizados, de fase III, a principal toxicidade do Samário-153-EDTMP diz respeito à mielossupressão transitória ligeira<sup>4,5,10</sup>. O modelo apresentado teve como referência dados do estudo de Sartor<sup>5</sup>. Neste estudo apenas 3% dos doentes tiveram toxicidade hematológica (grau 3), relacionada com uma redução de plaquetas, após administração de Samário e não foi necessária realização de transfusão sanguínea em qualquer

dos casos. Tendo em conta estes dados optou-se por não considerar na análise de custos a necessidade de transfusões ou outras medidas relacionadas com a mielossupressão.

Uma das principais limitações inerentes à utilização dos dados do estudo de Sartor, é que este estudo não apresenta resultados a longo prazo, já que a fase de ocultação durou apenas quatro semanas (de modo a permitir que os doentes no braço placebo recebam tratamento para a dor). Assim, durante este estudo não houve qualquer doente a realizar radioterapia externa com fins antiálgicos. Contudo a não inclusão desta possibilidade, no modelo apresentado, traduz-se por uma análise mais conservadora dos dados, já que, seria de esperar que a inclusão desta variável agravasse o custo do braço em terapêutica convencional.

O modelo económico usado no presente estudo compara o  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP com a terapêutica convencional da dor.

O modelo (figura 1) tem em consideração os efeitos adversos associados à terapêutica com  $^{153}\text{Sm}$ -EDTMP, o uso de terapêutica adjuvante e a necessidade de utilizar opióides, assim como os efeitos adversos associados a estes últimos.

Independentemente do custo individual do Samário-153-EDTPM, quando os custos globais são analisados verifica-se que o tratamento com Samário-153-EDTPM é menos dispendioso do que a terapêutica convencional da dor. A diferença é ainda maior caso se considere o custo por resposta completa.

A análise de sensibilidade avaliou o impacto da variação de alguns valores dos parâmetros nos resultados do modelo. Neste modelo foram avaliados: eficácia, utilização de opióides, terapêutica adjuvante e uma segunda utilização de Samário-153-EDTPM. O tratamento com Samário-153-EDTPM revelou-se menos dispendioso que a alternativa, a terapêutica convencional da dor, em todas as combinações excepto quando o modelo assume que a terapêutica adjuvante é usada em 20% ou 40% dos doentes. Estes resultados confirmam que mesmo que alguns

pressupostos variem, os resultados finais permanecem inalterados, o que significa que o Samário-153-EDTPM constitui efectivamente uma alternativa menos onerosa.

Estes resultados permitem concluir que o Samário-153-EDTPM é não só uma opção terapêutica muito eficaz mas também uma alternativa com menos custos que a terapêutica convencional da dor, em doentes com dor devida a metástases ósseas múltiplas associadas ao cancro da próstata, em Portugal.

## BIBLIOGRAFIA

- PINHEIRO PS, TYCZYNSKI JE, BRAY F, AMADO J, MATOS E, PARKIN DM: Cancer incidence and mortality in Portugal. *Eur J Cancer* 2003;39(17):2507-20
- AUCLERC G, ANTOINE EC, CAJFINGER F, BRUNET-POMMEYROL A, AGAZIA C, KHAYAT D: Management of advanced prostate cancer. *Oncologist* 2000;5(1):36-44
- PANDIT-TASKAR N, BATRAKI M, DIVGI CR: Radiopharmaceutical therapy for palliation of bone pain from osseous metastases. *J Nucl Med* 2004;45(8):1358-65
- SERAFINI AN: Therapy of metastatic bone pain. *J Nucl Med* 2001;42(6):895-906
- SARTOR O, REID RH, HOSKIN PJ et al: Quadramet 424Sm10/11 Study Group. Samarium-153-Lexidronam complex for treatment of painful bone metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Urol* 2004;63(5):940-5
- European Public Assessment Report (EPAR). p. 12
- SILVA E, PINTO G, SAMPAIO C, PEREIRA J, DRUMMOND M, TRINDADE R: Orientações Metodológicas para Estudos de Avaliação Económica de Medicamentos. Ed INFARMED. Lisboa 1999
- National Therapeutic Index, 2004, April; GDH (custos oficiais publicados), 2003, February (última actualização); IGIF - Instituto de Gestão Informática e Financeira da Saúde, 2004; Honorários médicos, Ordem dos Médicos 1997 (última actualização); informação directa da Schering Lusitana; informação directa dos hospitais (peritos)
- FRICKE FU et al: Kosteneffektivität von Samarium-153-EDTMP im Vergleich zur konventionellen Schmerztherapie, in: *Nuklearmedizin* 2004;43:A19
- RESCHE I, CHATAL JF, PECKING A et al: A dose-controlled study of  $^{153}\text{Sm}$ -ethylenediaminetetramethylenephosphonate (EDTMP) in the treatment of patients with painful bone metastases. *Eur J Cancer* 1997;33:1583-91