

Custo-efetividade da adição de quimioterapia ao tratamento hormonal do câncer de próstata metastático sensível a hormônio ou localizado de alto risco

Cost effectiveness of chemohormonal therapy in patients with metastatic hormone-sensitive and non-metastatic high-risk prostate cancer

Pedro Nazareth Aguiar Jr.¹, Carmélia Maria Noia Barreto², Bárbara de Souza Gutierrez³, Hakaru Tadokoro⁴, Gilberto de Lima Lopes Jr.⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação custo-efetividade da adição de quimioterapia hormonal em pacientes com câncer de próstata metastático sensível a hormônio ou localizado de alto risco. **Métodos:** Um modelo de decisão analítico foi desenvolvido para determinar o custo-efetividade da adição de quimioterapia *versus* a monoterapia de privação de andrógeno para pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível e pacientes de alto risco com câncer de próstata não metastático. O custo-efetividade em pacientes metastáticos com um alto volume da doença foi verificado isoladamente. Os dados do modelo foram obtidos de ensaios clínicos randomizados utilizando custos de aquisição de medicamentos no Brasil. Os custos de terapias pós-progressão também foram incluídos no modelo. Os efeitos foram expressos em anos de vida ajustados por qualidade, e foram calculadas as razões de custo-efetividade incremental. **Resultados:** A adição de quimioterapia levou a um ganho de anos de vida ajustados por qualidade para todos os doentes. Este incremento foi seis vezes maior para os pacientes com doença metastática de alto volume. Nestes pacientes, as taxas do custo incremental por anos de vida ajustados por qualidade foram até 74% mais baixos do que o aumento das taxas dos pacientes com doença não metastática. **Conclusão:** A adição de quimioterapia foi mais custo-efetiva para pacientes com doença metastática de alto volume.

Descritores: Farmacoeconomia; Neoplasias da próstata/tratamento farmacológico; Controle de custos; Saúde pública

ABSTRACT

Objective: To assess the cost-effectiveness of chemohormonal therapy in patients with metastatic hormone-sensitive and non-metastatic high-risk prostate cancer. **Methods:** An analytical decision model was developed to determine the cost-effectiveness of chemohormonal therapy *versus* androgen deprivation therapy alone in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer and patients with non-metastatic high-risk prostate cancer. The cost-effectiveness in metastatic patients with a high-volume disease was assessed separately. The model used data from randomized clinical trials and drug acquisition costs in Brazil. In addition, the costs of post-progression therapies have been included in this model. The benefits to health are expressed as the quality-adjusted life-years, and the incremental cost-effectiveness ratios were calculated. **Results:** Chemohormonal therapy may be associated with improved quality-adjusted life-years for all patient. The improvement was more than six times greater for patients with high-volume metastatic disease. In these patients, the incremental cost-effectiveness ratios were up to 74% lower than the incremental cost-effectiveness ratios of patients with non-metastatic disease. **Conclusion:** Chemohormonal therapy has been more cost-effective in patients with high-volume metastatic disease.

Keywords: Economics, pharmaceutical; Prostatic neoplasms/drug therapy; Cost control; Public health

¹ Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, SP, Brasil.

² Beneficência Portuguesa de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

³ Universidade Paulista, São Paulo, SP, Brasil.

⁴ Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

⁵ Sylvester Comprehensive Cancer Center, Miami University, USA.

Autor correspondente: Pedro Nazareth Aguiar Jr. – Rua Correia Dias, 171 – Paraíso - CEP: 04104-000 – São Paulo, SP Brasil – Tel.: (11) 3371-5700 – E-mail: pnajpg@hotmail.com

Data de submissão: 6/2/2017 – Data de aceite: 4/5/2017

Conflitos de interesse: não há.

DOI: 10.1590/S1679-45082017GS4017



INTRODUÇÃO

O câncer de próstata é segunda neoplasia mais comum no homem no mundo, com estimativa de 1 milhão e 100 mil novos casos e 307 mil mortes relatadas em 2012.⁽¹⁾ No Brasil, entre 2016 e 2017, o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA) estima que o câncer de próstata será a neoplasia mais comum entre homens, excluindo o câncer de pele não melanoma.⁽²⁾

Dados norte-americanos indicam que, de todos os casos de câncer de próstata, 80% estão confinados à glândula prostática, 12% são localmente avançados e invadiram a região do nódulos linfáticos, e 4% são metástases distantes; aproximadamente 4% dos casos têm estágio desconhecido.⁽³⁾ Apesar da falta de dados no Brasil, há a hipótese de uma maior proporção de doenças metastáticas relatadas no diagnóstico por questões socioeconômicas.⁽⁴⁾

O principal tratamento para doença metastática é a terapia de privação androgênica (TPA) desde meados de 1966, quando Charles B. Huggins ganhou o prêmio Nobel. Huggins mostrou que a privação de andrógeno foi eficaz em pacientes com câncer de próstata metastático ou localmente avançado, com redução de 15% na taxa de mortalidade específica por neoplasia.⁽⁵⁾ No entanto, não houve mudança da taxa de sobrevivida global (SG) de pacientes com doença localizada.⁽⁵⁾

Estudos recentes revisaram o paradigma do tratamento e compararam a TPA em monoterapia *versus* TPA combinada com a quimioterapia para pacientes com doença localizada, avançada ou metastática. O GETUG-AFU 15 (*Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer*) não mostrou melhoria na SG de tratamento com TPA com docetaxel *versus* TPA em monoterapia, porém a taxa de resposta objetiva de 28% foi atingida em pacientes tratados com combinação de TPA e docetaxel.⁽⁶⁾ A média de sobrevivida livre de progressão (SLP) para o grupo em TPA com docetaxel mostrou aumento de 18,5 meses para 23,4 meses para o grupo tratado somente com TPA (*hazard ratio* - HR: 0,75, intervalo de confiança de 95% - IC95%: 0,59-0,94; $p=0,015$).⁽⁶⁾

Além disso, os estudos STAMPEDE (*Systemic Therapy in Advancing or Metastatic Prostate Cancer: Evaluation of Drug Efficacy*) e GETUG-AFU 12 avaliaram a combinação de docetaxel com TPA em pacientes não metastáticos com alto risco de doença localizada (por exemplo: antígeno prostático específico – PSA elevado no diagnóstico e tumores de alto grau). No estudo STAMPEDE, 24% dos pacientes não apresentaram doença metastática, e os resultados do estudo apontaram benefício em termos de SG e SLP em favor do tratamento combinado.⁽⁷⁾ No estudo GETUG-AFU 12, que incluiu apenas pacien-

tes com doença não metastática, observou-se aumento da taxa de sobrevivida livre de recorrência (SLR) em pacientes que receberam a combinação de tratamento com docetaxel e TPA comparados àqueles tratados somente com TPA (HR: 0,71; $p=0,017$).⁽⁸⁾

O estudo farmacoeconômico avalia o custo e os benefícios da terapia medicamentosa, considerando os aspectos custo do tratamento para o sistema de saúde, quanto existe de melhora no prognóstico da doença, demanda e suprimento do tratamento de uma doença específica, e orçamento.⁽⁹⁾ O principal objetivo do estudo farmacoeconômico é equalizar o aumento da demanda financeira dos novos tratamentos com sustentabilidade, de modo que o tratamento para um subgrupo específico da população esteja plenamente acessível para todos que devem se beneficiar mais.⁽⁹⁾ Dois conceitos importantes devem ser considerados: anos de vida ajustados por qualidade (QALY - *quality-adjusted life-year*) e razão custo-efetividade incremental (RCEI).⁽¹⁰⁾

O QALY mede tanto os números de anos ganhos por tratamento quanto a qualidade de vida durante o período do tratamento, em termos da habilidade do paciente prosseguir com suas atividades diárias. Trata-se dos anos de vida proporcionados pelo tratamento ajustados ao escore de qualidade de vida (também conhecido como utilidade, em escala de zero, sentindo-se como morto, a 1, alta capacidade).⁽¹⁰⁾

A RCEI avalia o custo-efetividade de uma intervenção de tratamento, como, por exemplo, o custo para cada QALY alcançado no tratamento. O valor é a razão entre a diferença do custo do tratamento e a diferença do QALY.⁽¹⁰⁾

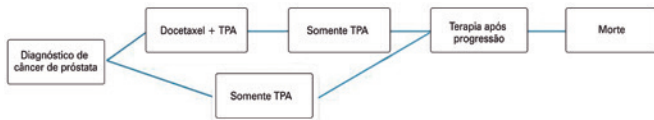
OBJETIVO

Avaliar o custo-efetividade de adicionar a quimioterapia à terapia de privação androgênica em três subgrupos distintos de pacientes com câncer de próstata: pacientes com doença metastática, pacientes com doença metastática extensiva e paciente com alto risco de doença não metastática.

MÉTODOS

Foi desenvolvido um modelo analítico para determinar o custo-efetividade de adicionar a quimioterapia à TPA *versus* TPA em monoterapia como tratamento inicial de câncer de próstata. Em nosso modelo, comparou-se a quimioterapia precoce mais TPA e somente TPA. O modelo foi desenvolvido no programa Microsoft Excel Professional Plus 2013.

O tipo de tratamento após progressão e morte (Figura 1) também foram incluídos na análise. O mesmo



TPA: terapia de privação androgênica.

Figura 1. Tipo de tratamento após progressão e morte

modelo aplicou-se aos pacientes com doença metastática sensível ao hormônio e pacientes com alto risco para doença não metastática. Subsequentemente, as análises foram realizadas considerando somente os pacientes metastáticos com alto volume de doença, de acordo com as definições do estudo CHAARTED (*ChemoHormonal therapy versus androgen ablation randomized trial for extensive disease in prostate cancer*), a saber: presença de metástase visceral e/ou quatro ou mais lesões no osso, com pelo menos uma lesão afetando o lado externo do osso da vértebra ou pelve.⁽¹¹⁾

Para calcular o QALY de cada tratamento, a diferença do estado de saúde apresentada no modelo recebeu escore de utilidade baseado na literatura.⁽¹²⁾ O escore de utilidade para docetaxel foi obtido de análises de qualidade de vida publicadas anteriormente.^(8,11) Os valores da utilidade foram reduzidos de acordo com eventos adversos causados por cada tratamento de primeira linha, utilizando os escores de desutilidade disponíveis na literatura.⁽¹³⁻¹⁵⁾

Foram considerados os custos de cada tratamento e custos das terapias pós-progressão. Estes custos foram baseados no Índice Brasileiro de Preço de Fármacos acessado em junho de 2016.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Todos os custos foram convertidos para dólares americanos considerando câmbio de R\$ 3,25 para cada US\$ 1.00. Os custos dos eventos adversos não foram considerados no modelo brasileiro, devido à insuficiência de dados publicados na literatura local para extrapolar os custos de outros países (como Estados Unidos e Reino Unido), que podem não representam adequadamente a realidade do Brasil. Todos os custos incluídos na análises estão resumidos na tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos custos

| Custos | Docetaxel + TPA (\$) | TPA (\$) |
|-----------------------------|----------------------|-----------|
| Docetaxel | 4,733.90 | 0 |
| TPA | 5,441.74 | 3,886.95 |
| Pós-progressão | 9,618.64 | 9,863.14 |
| Custos dos efeitos adversos | NA | NA |
| Custos do cuidados de apoio | NA | NA |
| Totais | 19,794.28 | 13,750.09 |

NA: não avaliado; TPA: terapia de privação androgênica.

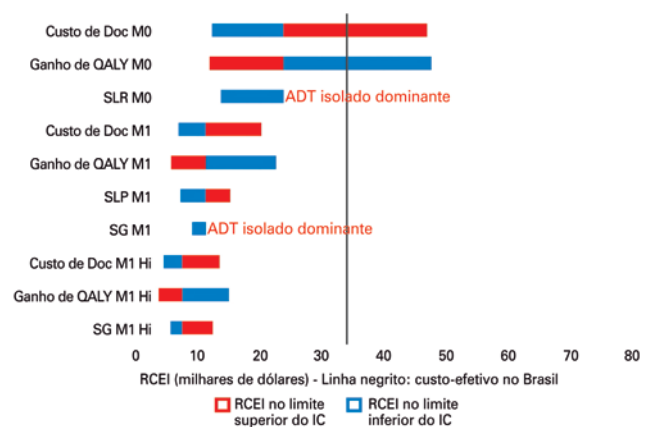
Os dados de SLP, ou SLR no caso de pacientes não metastáticos e SG foram extraídos de ensaios clínicos randomizados.^(8,11) A mortalidade estimada não foi verificada, uma vez que o período de seguimento para cada estudo foi adequado para demonstrar a diferença nos resultados entre cada tipo de tratamento (8,8 anos no estudo GETUG-AFU 12 e 28,9 meses no estudo CHAARTED).^(8,11) Os efeitos foram mostrados em QALY e RCEI.

Após análise do cenário clínico de cada grupo de pacientes, a análise de sensibilidade probabilística foi realizada, considerando os intervalos de confiança da SLR, SLP e SG. Foram ainda considerados os cenários com 100% de aumento ou 50% de desconto no custo do docetaxel e ganho de QALY. Estas análises foram conduzidas para confirmar a robustez dos dados e facilitar a comparação dos resultados entre pacientes em subgrupos diferentes. Os resultados da análise de sensibilidade probabilística são apresentados em um diagrama de Tornado.

RESULTADOS

Doença não metastática de alto risco

Na análise dos pacientes com doença não metastática de alto risco, a adição de docetaxel à TPA promoveu ganho de 0,12 QALY. Como resultado, o custo incremental desta terapia foi de US\$ 25,929.62 por QALY. Na análise de sensibilidade probabilística, 53% dos cenários avaliados foram de custo-efetividade baseados no limiar do Produto Interno Bruto (PIB) *per capita* (US\$ 33,000.00) por QALY. Em 33% dos cenários avaliados, somente a TPA foi custo-efetiva (Figura 2).



Doc: docetaxel; M0: não metastático; M1: metastático; QALY: anos de vida ajustados por qualidade; SLP: sobrevida livre de progressão; SG: sobrevida global; Hi: alto volume de doença; RCEI: razão custo-efetividade incremental; IC: intervalo de confiança.

Figura 2. Diagrama de tornado para docetaxel mais terapia de privação androgênica versus Terapia de Privação Androgênica isolada

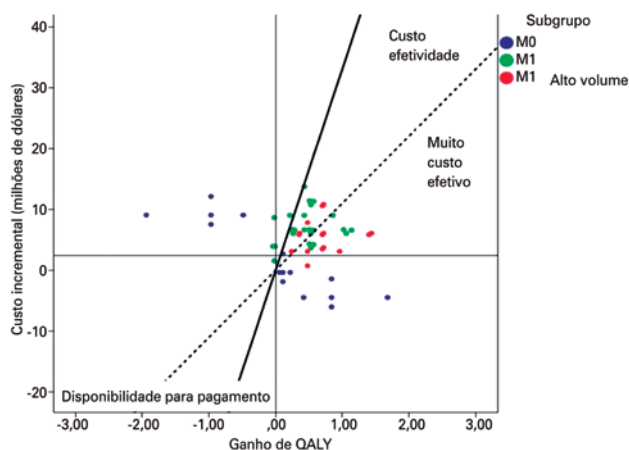
Doença metastática

Na análise de doença metastática, houve aumento de 0,53 de QALY com adição do docetaxel à TPA. O custo incremental por paciente foi R\$ 11.228,55 por QALY. Quase todos os cenários avaliados na análise de sensibilidade probabilística foram considerados custo-efetivos (80% dos casos). No restante dos cenários (20%), somente TPA foi custo-efetiva (Figura 2).

Doença metastática de alto volume

Considerando apenas pacientes com doença metastática de alto volume, houve aumento de 0,70 QALY com adição de docetaxel à TPA. O custo incremental nesta subpopulação foi de US\$ 8.416,93 por QALY. A maioria dos cenários avaliados na análise de sensibilidade probabilística permaneceram dentro do limiar custo-efetividade (73%). No subgrupo, somente TPA foi considerada custo-efetiva (Figura 2).

A figura 3 apresenta todos os cenários considerados na análise de sensibilidade probabilística, incluindo os pacientes dos subgrupos avaliados no modelo. Este é o gráfico de dispersão onde cada ponto representa uma análise de probabilidade. Os subgrupos podem ser vistos juntos, em cores diferentes. As linhas diagonais representam o limiar custo-efetividade, de acordo com as definições da Organização Mundial da Saúde:⁽¹⁷⁾ tratamentos que custam menos do que o valor do PIB *per capita* para cada um dos ganhos de QALY são muito custo-efetivos, como também são custo-efetivos os tratamentos que custam até três vezes o valor do PIB *per capita* para cada ganho de QALY.



M0: não metastático; M1: metastático; QALY: anos de vida ajustados por qualidade.

Figura 3. Custo-efetividade da adição de docetaxel a terapia de privação de andrógeno para câncer de próstata

DISCUSSÃO

A adição da quimioterapia à terapia de privação hormonal representa uma mudança de paradigma do tratamento inicial do câncer de próstata.^(6-8,11,18) Porém, ocorreu mudança mais pronunciada na prática em relação aos paciente com doença metastática de alto volume ou agressiva como resultados das diferenças entre os estudos GETUG-AFU 15 e CHAARTED.^(6,18) O primeiro estudo incluiu cerca de 30% dos pacientes com doença de alto volume e não observou benefício estatisticamente significativo, enquanto o segundo estudo incluiu 70% dos indivíduos com doença de alto volume e encontrou benefício estatisticamente significativo.^(6,11)

O envelhecimento da população brasileira deve levar a um aumento no número de indivíduos com câncer.⁽¹⁹⁾ Ainda, o desenvolvimento de novas tecnologias potencialmente mais caras pode gerar um aumento significativo nos custos do tratamento para câncer.⁽²⁰⁾ No Brasil, os gastos com aquisição de medicamentos para câncer aumentaram quase três vezes nos últimos 10 anos.⁽²¹⁾ Aproximadamente US\$ 2,5 bilhões são gastos anualmente com medicamentos para câncer.⁽²¹⁾ Portanto, é fundamental avaliar o custo-efetividade de tais tratamentos.

Apesar da relevância das análises de custo-efetividade ter aumentado, há ainda grande dificuldade em definir um limiar aceitável de RCEI.⁽²⁰⁾ Em uma tentativa de facilitar a interpretação destes dados, a Organização Mundial de Saúde sugere que, para o tratamento ser custo-efetivo, ele deve custar até três vezes o valor do PIB *per capita* por ganho de QALY e, para o tratamento ser muito custo-efetivo, deve custar menos do que o PIB *per capita*.⁽¹⁷⁾ Nos Estados Unidos, o limiar custo-efetividade é US\$ 50,000 por ganho de QALY. Este valor é baseado no custo necessário para tratamento de hemodiálise para pacientes com insuficiência renal crônica. Porém, estudos recentes sugerem que tal limiar deve aumentar até US\$ 100,000 ou US\$ 150,000.⁽²²⁾ No Reino Unido, o limiar mais utilizado é £ 30,000.00 por QALY.

Considerando estes limiares de custo-efetividade, acreditamos que os achados deste estudo são robustos, uma vez que estão dentro do limiar esperado de custo-efetividade na maioria das análises de sensibilidade probabilística realizadas. O grupo cujo tratamento foi mais custo-efetivo foi o de pacientes com doença metastática de alto volume (até seis vezes mais custo-efetivo, comparado com pacientes com neoplasia não metastática).

Por outro lado, um estudo chinês avaliou a mesma questão na China. A adição do docetaxel não foi custo-efetiva para todos os pacientes com doença metastática, apesar deste tratamento ser custo-efetivo para a mino-

ria das análises de sensibilidade entre pacientes com doença de alto volume. A QALY incremental encontrada pelos autores chineses e por nosso grupo é similar.⁽²³⁾ Tal fato endossa a replicabilidade e a robustez de nossos achados. Além disto, nosso estudo foi o único que avaliou o custo-efetividade da adição de docetaxel à TPA para doença não metastática.

Apesar do limiar proposto pela Organização Mundial de Saúde facilitar a interpretação dos estudos de custo-efetividade e definir a implementação de novas tecnologias, tais valores consideram somente os aspectos econômicos da população. Os aspectos epidemiológicos, culturais, psicológicos e espirituais não foram levados em consideração nesta avaliação. Por exemplo, um novo tratamento para doença rara com opções terapêuticas limitadas pode aceitar um limiar custo-efetivo maior do que novo tratamento para doença prevalente com boas opções terapêuticas.

Ainda, a discussão sobre o valor monetário que deveria ser investido na saúde individual é muito complexa na sociedade brasileira, fato que torna muito difícil padronizar o limiar custo-efetividade para indivíduos de diferentes classes sociais.

Há questões fundamentais em relação à interpretação destes achados, que não estão sendo totalmente discutidas. Uma das principais limitações de nosso estudo foi estimar a qualidade de vida com base nos dados da literatura, que podem ser diferentes dos valores brasileiros e levar a mudanças nos achados. Devido à falta de dados brasileiros, é extremamente importante desenvolver outros estudos de qualidade de vida no contexto brasileiro.

Em nosso estudo, incluíram-se dados clínicos a partir de estudos randomizados de população fora do Brasil, fato que pode diferir de estudos incluindo somente a população brasileira. Portanto, há necessidade de estudos clínicos no Brasil para confirmar se os dados dos estudos clínicos internacionais são compatíveis com a população brasileira.

CONCLUSÃO

A adição da quimioterapia ao tratamento hormonal de câncer de próstata é uma medida custo-efetiva para pacientes com doença metastática extensa (alto volume). Porém, estudos relacionados à efetividade clínica e à qualidade de vida são necessários para confirmar estes achados no Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5):E359-86.
2. Instituto Nacional de Cancer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2016: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Rio de Janeiro: INCA; 2016 [citado 2017 Abr 24]. 124 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2016/estimativa-2016-v11.pdf>
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016;66(1):7-30.
4. Tourinho-Barbosa RR, Pompeo AC, Glina S. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. *Int Braz J Urol*. 2016;42(6):1081-90. Review.
5. DeVita Jr. VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Cancer: principles and practice of oncology. 10th ed. EUA: LWW; 2014.
6. Gravis G, Fizazi K, Joly F, Oudard S, Priou F, Esterni B, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):149-58.
7. James ND, Sydes MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, Spears MR, Ritchie AW, Parker CC, Russell JM, Attard G, de Bono J, Cross W, Jones RJ, Thalmann G, Amos C, Matheson D, Millman R, Alzouebi M, Beesley S, Birtle AJ, Brock S, Cathomas R, Chakraborti P, Chowdhury S, Cook A, Elliott T, Gale J, Gibbs S, Graham JD, Hetherington J, Hughes R, Laing R, McKinna F, McLaren DB, O'Sullivan JM, Parikh O, Peedell C, Protheroe A, Robinson AJ, Srihari N, Srinivasan R, Staffurth J, Sundar S, Tolan S, Tsang D, Wagstaff J, Parmar MK; STAMPEDE investigators. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10024):1163-77.
8. Fizazi K, Lesaunier F, Delva R, Gravis G, Rolland F, Priou F, et al. A phase III trial of docetaxel-estradiol in high-risk localised prostate cancer: a planned analysis of response, toxicity and quality of life in the GETUG 12 trial. *Eur J Cancer*. 2012;48(2):209-17.
9. Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, et al. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technol Assess*. 2015;19(14):1-503, v-vi.
10. Bae YH, Mullins CD. Do value thresholds for oncology drugs differ from nononcology drugs? *J Manag Care Spec Pharm*. 2014;20(11):1086-92.
11. Scott E. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, Wong YN, Hahn N, Kohli M, Cooney MM, Dreicer R, Vogelzang NJ, Picus J, Shevrin D, Hussain M, Garcia JA, DiPaola RS. Department of Medicine; Department of Biostatistics and Computational Biology; Dana-Farber Cancer Institute, Boston; Harvard Medical School, Boston; Johns Hopkins University, Baltimore; University of Wisconsin Carbone Cancer Center; School of Medicine and Public Health; Madison; Fox Chase Cancer Center, Temple University Health System, Philadelphia; Indiana University Melvin and Bren Simon Cancer Center, Indianapolis; Mayo Clinic, Rochester, MN; University Hospitals Case Medical Center, Seidman Cancer Center; Cleveland Clinic Taussig Cancer Institute; Both in Cleveland; University of Virginia Cancer Center, Charlottesville; Comprehensive Cancer Centers of Nevada, Las Vegas; Siteman Cancer Center, Washington University School of Medicine, St. Louis; NorthShore University Health System, Evanston, IL; University of Michigan Comprehensive Cancer Center, Ann Arbor; Rutgers Cancer Institute of New Jersey, New Brunswick. *N Engl J Med*. 2015;373(8):737-46.
12. Konski A. Radiotherapy is a cost-effective palliative treatment for patients with bone metastasis from prostate cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;60(5):1373-8.
13. Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-80.
14. Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84.
15. Elsada A, Pearce F, George E, Adler A. NICE guidance on enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1058-9.

16. Kairos. Revista de Ciência e Tecnologia para sua Farmácia. Preços dos medicamentos constantemente atualizados [Internet]. Brasil: Kairos; 2016 [citado 2017 Abr 25]. Disponível em: <http://brasil.kairosweb.com/>
17. Marseille E, Larson B, Kazi DS, Kahn JG, Rosen S. Thresholds for the cost-effectiveness of interventions: alternative approaches. *Bull World Health Organ.* 2015;93(2):118-24.
18. Vale CL, Burdett S, Ryzewska LHM, Albiges L, Clarke NW, Fisher D, Fizazi K, Gravis G, James ND, Mason MD, Parmar MKB, Sweeney CJ, Sydes MR, Tombal B, Tierney JF; STOpCaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol.* 2016;17(2):243-56. Review. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2016;17(2):e46.
19. Who Health Organization (WHO). International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2012: estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. Population Fact Sheets. Estimated age-standardised incidence and mortality rates: men [Internet]. France: IARC; 2017 [cited 2016 Jul 27]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
20. Saltz LB. Perspectives on cost and value in cancer care. *JAMA Oncol.* 2016; 2(1):19-21.
21. Brasil. Tribunal de Contas da União (TCU). Relatório de Auditoria Operacional. Política Nacional de Atenção Oncológica. [Jorge J, Ministro Relator]. Brasília: TCU; 2011.
22. Neumann PJ, Cohen JT, Weinstein MC. Updating cost-effectiveness--the curious resilience of the \$50,000-per-QALY threshold. *N Engl J Med.* 2014; 371(9):796-7.
23. Zheng HR, Wen F, Wu YF, Wheeler JR, Li Q. Cost-effectiveness analysis of additional docetaxel for metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy from a Chinese perspective. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2016 May 3. [Epub ahead of print].