

Leuprorrelina versus Gosserrelina no tratamento de câncer de próstata avançado: estudo de custo minimização

Leuprorelide versus Goserelin to advanced prostate cancer: cost minimization analysis

Letícia Viatroski Carvalho

Farmacêutica, Discente do Departamento de Farmacociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS.

Alberi Adolfo Feltrin

Farmacêutico, Especialista em Gestão Hospitalar, Saúde Coletiva e Farmácia Hospitalar, Farmacêutico do Hospital Nossa Senhora da Conceição. Porto Alegre, RS.

Rafael José Vargas Alves

Médico, Doutor em Epidemiologia, preceptor da Residência médica em Oncologia Clínica e Coordenador do Registro Hospitalar de Câncer do Hospital Santa Rita, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, e Docente do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS.

Karin Hepp Schwambach

Farmacêutica, Doutora em Ciências: Hepatologia, discente do Programa de Pós Graduação em Hepatologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS.

Carine Raquel Blatt¹

Farmacêutica, Doutora em Farmácia, Docente do Departamento de Farmacociências da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre. Porto Alegre, RS.

Resumo: *Objetivo:* Realizar uma avaliação de custo-minimização, comparando os medicamentos gosserrelina e leuprorrelina no tratamento do câncer de próstata avançado em um hospital público de Porto Alegre, RS. *Métodos:* Estudo retrospectivo com dados secundários de pacientes atendidos de janeiro a dezembro de 2016 em um hospital geral, de grande porte. A análise econômica dos tratamentos comparou os medicamentos gosserrelina 10,8 mg e leuprorrelina 22,5 mg em regime de aplicação trimestral, na perspectiva do sistema público de saúde. *Resultados:* Foram analisados os dados de 458 pacientes, 37,8% residentes em Porto Alegre, RS e 62,2 %, em outros municípios do estado. A média de idade foi de 73 ano, e a média de idade do diagnóstico do câncer de próstata foi de 68 anos. Em relação ao tratamento, 85,4% fizeram uso de gosserrelina, com um custo total de R\$ 4.725,84 por ano, por paciente e 14,6% utilizaram leuprorrelina, a um custo anual por paciente de R\$ 2.968,20. *Conclusões:* A leuprorrelina foi o medicamento menos oneroso nesta avaliação. Recomendamos que as instituições realizem análises econômicas com objetivo de avaliar a viabilidade dos tratamentos padronizados, considerando custo, evidências científicas, logística do tratamento e preferências do paciente.

Palavras chaves: Neoplasias da próstata; Gosserrelina; Leuprorrelina; custos e análise de custo.

Abstract: *Objective:* To carry out a cost-minimization assessment comparing the drugs goserelin and leuprolide in the treatment of advanced prostate cancer in a public hospital of Porto Alegre (Brazil). *Methods:* This is a retrospective study of patients who were treated for prostate cancer from January to December 2016 in a large general hospital. An economic analysis compared the drugs goserelin 10,8 mg and leuprolide 22,5 mg in the regimen of quarterly application, from the perspective of the Brazilian public health system. *Results:* Data from 458 patients were analyzed, 37.8% of them lived in Porto Alegre and 62.2% lived in other cities. The mean age was 73 years old and the mean age at diagnosis of prostate cancer was 68 years old. Regarding treatment, 85.4% used goserelin and 14.6% used leuprolide. The total cost per patient for goserelin was R\$ 4,725.84 per year; while the total cost per patient for leuprolide was R\$ 2,968.20 per year. *Conclusions:* Patients with metastatic prostate cancer can use both drugs, with leuprolide being the least expensive option for the service. We recommend that institutions could carry out economic analyzes in order to assess the feasibility of standardized treatments, considering cost, scientific evidences, logistics of treatment and patient preference.

Keywords: Prostate cancer, Goserelin, Leuprolide, costs and cost analysis

¹ Bernardo.pires@kantar.com

Introdução

O câncer de próstata (CaP) é a segunda neoplasia maligna mais frequente no mundo entre os homens. Aproximadamente 1,3 milhão de novos casos de CaP eram esperados para o ano de 2018 no mundo todo. Além disso, o CaP é a quinta maior causa de morte entre os homens (359.000 óbitos para o ano de 2018) no mundo e a primeira causa de morte por câncer em 46 países, particularmente nas regiões da África subsaariana e no Caribe.¹

No Brasil, o número estimado de CaP é de 65.840 novos casos para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco estimado de 62,95 casos novos a cada 100 mil homens.² Segundo o Instituto Nacional do Câncer, o CaP representa 29,2% de todos os casos incidentes de câncer no Brasil, com mortalidade de 13,4%. No Rio Grande do Sul são estimados 71,07 casos novos para cada 100 mil homens.²

O tratamento do câncer de próstata depende do estágio da doença (localizado, localmente avançado ou avançado), da idade e das condições clínicas do paciente. O bloqueio androgênico foi a terapia padrão para o câncer de próstata avançado/metastático. Inicialmente, o bloqueio da atividade hormonal resulta na diminuição da concentração de PSA, regressão tumoral e alívio dos sintomas do paciente.³

O acetato de leuprorrelina (AL) e acetato de gosserrelina (AG) são exemplos de bloqueio androgênico. Ambos são análogos sintéticos não peptídeo do fator liberador do hormônio luteinizante (LHRH) e se baseiam no estímulo sustentado de receptores do LHRH endógeno, levando a inibição do eixo hipófise-gonadal por meio da dessensibilização dos receptores, supressão da produção do hormônio luteinizante (LH) e, conseqüentemente, produção de androgênios.^{4,5} Dados publicados demonstram que os agonistas, tais como AG e AL, produzem efeitos semelhantes aos da castração cirúrgica.^{3,4} Agonistas ou antagonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) ou orquiectomia bilateral são igualmente efetivos como terapias de privação de andrógenos no câncer de próstata metastático e são mais eficazes do que a monoterapia com antiandrogênicos.⁶ As evidências demonstram que a supressão androgênica sozinha é capaz de controlar a doença

em estágios avançados em 80-90% dos casos.⁷ Assim, o desfecho a ser avaliado é o bloqueio androgênico medido por meio dos níveis de testosterona e PSA.

No Brasil, tanto a AG quanto a AL são aprovados para o tratamento do CaP metastático. Segundo o protocolo do Ministério da Saúde, os tratamentos apresentam dados de efetividade e segurança semelhantes. Dessa maneira, a escolha de qual medicamento utilizar é geralmente baseada nas preferências dos prescritores e na organização dos serviços de saúde.⁸ É importante salientar que estudos econômicos que considerem os dados brasileiros são importantes para dar suporte à tomada de decisão de gestores e prescritores e assim contribuir para a otimização da utilização dos recursos financeiros do sistema público de saúde.

Este estudo tem como objetivo realizar uma avaliação de custo-minimização, comparando os medicamentos AG e AL no tratamento do câncer de próstata avançado em um hospital público de Porto Alegre, RS.

Método

Trata-se de um estudo retrospectivo, com dados secundários, de pacientes atendidos em um hospital geral, público, de grande porte, localizado em Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

A coleta de dados foi realizada por meio de ficha de coleta padronizada, a partir dos dados do prontuário de pacientes atendidos no período de janeiro a dezembro de 2016. Foram incluídos todos os pacientes com câncer de próstata metastático, que realizaram tratamento com AG ou AL e que realizaram pelo menos uma aplicação do medicamento no ano de 2016. Os pacientes incluídos possuíam perfil clínico semelhante em relação a doença. As variáveis analisadas foram idade, cidade de residência, data de diagnóstico e de início do tratamento.

A análise econômica dos tratamentos foi realizada utilizando a abordagem de custo-minimização. A avaliação de custos médicos diretos incluiu o custo com o medicamento propriamente dito, o custo da administração do medicamento, custos como consulta médica em atenção especializada, e exames complementares, como dosagem de exames de antígeno prostático específico (PSA).

Foi considerado o mesmo padrão de tratamento para todos os pacientes e comparados os custos dos medicamentos gosserelelina 10,8 mg e leuprorrelina 22,5 mg ambos em regime de aplicação trimestral, adotando-se assim, a análise de custo-minimização. As doses escolhidas são aquelas aprovadas em bula pela ANVISA e a escolha do bloqueador androgênico utilizado no tratamento foi baseada na preferência do prescritor.

Os custos dos medicamentos foram obtidos por meio de consulta ao sistema de estoque do hospital, no mês de março de 2017, em Reais. A aquisição dos medicamentos é realizada de acordo com a Lei de Licitações⁹, por se tratar de órgão público. Os custos de consulta especializada, exames e administração dos medicamentos foram obtidos por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP), referentes a maio de 2017. Essa tabela não sofreu alteração, permanecendo com os mesmos valores em 2020 (<http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>).

O estudo foi conduzido na perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS). Os valores dos medicamentos, em Reais, foram atualizados pelo Índice Nacional de Preços ao Consumidor (IPCA) para 2018, a fim de contemplar o impacto da inflação no período entre o momento do estudo e o momento atual. Os dados foram compilados e analisados por meio de estatística descritiva no *software* Microsoft Excel[®].

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre), segundo CAAE de número 60648916.0.0000.5345 e do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), segundo CAAE de número 60648916.0.0000.5345, cumprindo com os critérios estabelecidos na Resolução nº 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde.

Resultados

Foram analisados os dados de 458 pacientes que atendiam aos critérios de inclusão no período do estudo. Destes, 37,8% são residentes em Porto Alegre e 62,2 % são residentes em outros municípios do estado. A média de idade foi de 73 anos (DP=8,3 anos), a média de idade do diagnóstico do câncer de próstata de 68 anos, e a média de idade de início do tratamento de 70 anos.

Em relação ao tratamento do câncer de próstata, 85,4% fizeram uso de AG e 14,6% utilizaram AL. No ano de 2016, 52,8% dos pacientes fizeram quatro aplicações (independente do medicamento).

O custo anual por paciente tratado com a AG foi de R\$ 4.725,84, sendo que o custo relacionado com o medicamento (AG) representou 97,71% do valor total do tratamento. Por outro lado, o custo anual por paciente tratado com AL foi de R\$ 2.968,20, sendo que o valor do medicamento representou 96,35 % do custo total. (Tabela 1).

Tabela 1. Valor unitário, frequência de utilização e custo anual (em reais) dos recursos utilizados no tratamento de câncer de próstata; custo anual dos tratamentos segundo o medicamento, por paciente.

Item	Valor unitário em R\$*	Frequência anual	Custo anual em R\$*
Consulta médica em atenção especializada	10,00	4	40,00
Dosagem de PSA	16,42	4	65,68
Administração do medicamento	0,63	4	2,52
Leuprorrelina 22,5mg pó liofilizado	715,00*	4	2.860,00*
Gosserelelina 10,8mg implante Subcutâneo	1.154,41*	4	4.617,64*
Custo total do tratamento com leuprorrelina			2.968,20
Custo total do tratamento com gosserelelina			4.725,84

* valores ajustados pela inflação (IPCA) entre março de 2017 e novembro de 2019 (Banco Central do Brasil, <https://www3.bcb.gov.br/>)

Discussão

O estudo demonstrou que os medicamentos AG e AL representaram o maior impacto no custo do tratamento. O custo anual do tratamento, por paciente, com a AG e AL foi de R\$ 5.263,75 e R\$ 3.506,11, respectivamente.

O ressarcimento ao serviço, do custo total do tratamento, pelo SUS, é dividido pelo número de meses em que ele é feito e o resultado dessa divisão é a quantia a ser ressarcida a cada mês, independentemente de quantos ciclos sejam realizados. Assim, uma Autorização de Procedimento Ambulatorial (APAC) para procedimento de hormonioterapia de câncer de próstata (03.04.05.034-2 - hormonioterapia adjuvante à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata, 03.04.04.020-7 - hormonioterapia prévia à radioterapia externa do adenocarcinoma de próstata e 03.04.02.007-9 - hormonioterapia do adenocarcinoma de próstata avançado - 1ª linha), em um esquema de aplicação trimestral de medicamento, poderá haver meses em que o ressarcimento ocorre sem a correspondente administração do análogo.¹⁰ Portanto, a receita anual, por paciente, para aplicação de hormonioterapia para o CaP no SUS é de R\$ 3.618,00, calculado com base no valor APAC. Tal fato demonstra que, nesse cenário, ambos os tratamentos são deficitários.

Em relação à efetividade dos medicamentos avaliados, não existe evidência que suporte a superioridade de uma das alternativas avaliadas no tratamento de câncer de próstata avançado. Um estudo retrospectivo com 125 pacientes coreanos comparou três agonistas de LHRH: gosserelina 11,34 mg, triptorelina 11,25 mg e leuprolida 11,25 mg. Todas as alternativas mostraram eficácia comparável para alcançar a castração quando o limiar estabelecido era de 50 ou 20 ng/dL de testosterona sérica. No entanto, a triptorelina foi o agonista do LHRH mais potente, alcançando os mais baixos níveis médios de testosterona e a maior taxa de castração química a menos de 10 ng/dL de testosterona.¹¹ Avaliação retrospectiva de 232 pacientes no Japão concluiu que formulações de um e três meses de leuprolida e gosserelina têm equivalente e efeitos suficientes para suprimir os níveis séricos de testosterona.¹² Em um estudo brasileiro, foram avaliados prospectivamen-

te 60 pacientes randomizados com CaP avançado, com indicação de bloqueio hormonal. Todos foram tratados com aplicação mensal dos respectivos medicamentos e os níveis séricos de testosterona dos pacientes foram avaliados antes do tratamento e três meses após o tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significativas nos níveis de castração ao comparar leuprolida 3,75 mg, leuprolida 7,5 mg e gosserelina 3,6 mg.¹³ Por outro lado, um estudo de revisão conduzido em 2017 concluiu que, embora os agonistas de LHRH proporcionem um efeito de castração semelhante, não há evidências suficientes para mostrar que os medicamentos são equivalentes.¹⁴

No protocolo brasileiro não há indicação sobre qual agonistas de LHRH deve ser escolhido para o tratamento do CaP.⁸ Entretanto, apenas o AG tem evidência científica de ser utilizada adjuvante a radioterapia. Os demais LHRH, as evidências são no cenário metastático.^{15,16,17}

Em relação aos custos do tratamento, os resultados indicam que o tratamento com AL mostrou um menor custo em relação à AG na abordagem de custo-minimização.

Sasse e colaboradores realizaram uma análise econômica comparando diferentes formulações e esquemas de dosagem de leuprorrelina e outros análogos da LHRH para o tratamento do câncer de próstata avançado no Brasil. O bloqueio androgênico com os análogos do LHRH avaliados resultou em uma expectativa de vida média de 31,44 meses em todas as perspectivas analisadas e a leuprorrelina 45 mg com formulação de depósito semestral, mostrou domínio econômico na perspectiva de serviços públicos de saúde e planos de saúde privados.¹⁸

Outro estudo realizado na Itália, em 2011, avaliou o custo-efetividade de agonistas de LHRH no tratamento de 129 pacientes com câncer de próstata metastático. A sobrevida global estimada foi de 5 anos, com uma diferença máxima entre as opções de tratamento de 2 meses. Houve uma diferença média de quase €2.500 no custo total vitalício entre a opção menos onerosa (22,5 mg de leuprorelina) e a mais cara (gosserelina). Na análise de custo-efetividade incremental, a leuprorelina 22,5 mg dominou todas as outras alternativas, exceto a busserelina.¹⁹

Outro ponto a ser considerado é a apresentação de cada um dos medicamentos. Apesar de o AL ter

um custo mais baixo, o medicamento é fornecido em duas seringas estéreis separadas, uma contendo o diluente e a outra o pó liofilizado, cujo conteúdo deve ser misturado imediatamente antes da administração.²⁰ Já a apresentação do AG consiste em seringa para injeção subcutânea previamente carregada, facilitando a administração especialmente em hospitais com alto volume de pacientes.²¹

O presente estudo apresentou algumas limitações, como o delineamento retrospectivo e a qualidade das informações registradas nos prontuários. A análise econômica foi conduzida no contexto do sistema de saúde brasileiro, o que pode influenciar a validade externa do estudo. Não foram avaliados custos indiretos, como deslocamento ao centro de tratamento, já que a maioria dos pacientes era oriunda de outros municípios. Também não foram avaliadas as complicações da doença de base. Apesar disso, a análise buscou relacionar as evidências disponíveis na literatura com os dados da prática clínica com o intuito de embasar a escolha do medicamento a ser utilizado. O acompanhamento e registro do desfecho clínico, neste caso, o bloqueio androgênico, são importantes para a otimização da avaliação da tecnologia.

Considerando o número de casos de CaP diagnosticados a cada ano, além daqueles já em tratamento, o impacto econômico da substituição do goserrelina pela leuprorrelina pode ser ainda maior do que o estimado neste estudo.

Se todos os 391 pacientes tratados com goserrelina fossem tratados com leuprorrelina, teríamos uma economia de R\$ 687.237,24 por ano. Considerando que o tempo médio de tratamento dos pacientes do estudo é de 5,1 anos, em cinco anos essa economia pode ser aproximadamente R\$ 3,5 milhões para este hospital. Em contrapartida, temos que considerar que somente a AG está liberada para o cenário adjuvante e a facilidade na logística de aplicação.

Conclusões

O medicamento AL apresentou menor custo quando comparado ao AG. Ambos os medicamentos podem ser utilizados por pacientes com CaP metastático, demonstrando que o AL é a opção menos onerosa para o serviço público de saúde. Os resulta-

dos obtidos no estudo foram apresentados ao serviço afim de sugerir uma revisão do protocolo de cuidado aos pacientes com CaP.

Acreditamos que as instituições devem realizar análises econômicas com objetivo de avaliar a factibilidade dos tratamentos padronizados, considerando o custo, as evidências científicas, a logística do tratamento e as preferências do paciente.

Referências

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL *et al.* Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2018; 68 (6): 394-424.
2. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
3. Hellerstedt BA, Pienta KJ. The current state of hormonal therapy for prostate cancer. *CA Cancer J Clin*, 2002; 52 (3): 154-179.
4. Conn PM, Crowley WF. Gonadotropin-releasing hormone and its analogues. *N Engl J Med*, 1991; 324 (2): 93-103.
5. Sartor O. Eligard: leuprolide acetate in a novel sustained-release delivery system. *Urology*, 2003; 61 (2 Suppl 1): 25-31.
6. Sasse AD, dos Reis RB, Nogueira LM, Maluf FC *et al.* Second brazilian consensus on the treatment of advanced prostate cancer - a SBOC-S-BU-SBRT panel review. *Int Braz J Urol* 2019; 45 (3): 449-458.
7. Denis L, Murphy GP. Overview of phase III trials on combined androgen treatment in patients with metastatic prostate cancer. *Cancer*, 1993; 72 (12 Suppl): 3888-3895.
8. Ministério da Saúde (Brasil). Diretrizes diagnósticas e terapêuticas do adenocarcinoma de próstata. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
9. Brasil, Presidência da República. Lei Nº 8.666, de 21 de junho de 1993.
10. Ministério da Saúde (Brasil). Manual de bases técnicas da oncologia. SIA/SUS - Sistema de informações ambulatoriais. Brasília: Ministério da Saúde, 2019.

11. Shim M, Bang WJ, Oh CY, Lee YS *et al.* Effectiveness of three different luteinizing hormone-releasing hormone agonists in the chemical castration of patients with prostate cancer: Goserelin versus triptorelin versus leuprolide. *Investig Clin Urol*, 2019; 60 (4):244-250.
12. Fujii Y, Yonese J, Kawakami S, Yamamoto S, *et al.* Equivalent and sufficient effects of leuprolide acetate and goserelin acetate to suppress serum testosterone levels in patients with prostate cancer. *BJU Int*, 2008; 101:1096-1100.
13. Dias Silva É, Ferreira U, Matheus W, Faria EF, *et al.* Goserelin versus leuprolide in the chemical castration of patients with prostate cancer. *Int Urol Nephrol*, 2012; Aug;44(4):1039-44.
14. Bolton EM, Lynch T. Are all gonadotrophin-releasing hormone agonists equivalent for the treatment of prostate cancer? A systematic review. *BJU Int*, 2018; 122 (3):371-383.
15. Bolla M, Van Tienhoven G, Warde P, Dubois JB *et al.* External irradiation with or without long-term androgen suppression for prostate cancer with high metastatic risk: 10-year results of an EORTC randomised study. *Lancet Oncol*, 2010; 11: 1066-1073.
16. Pilepich MV, Winter K, Lawton CA, Krisch RE *et al.* Androgen suppression adjuvant to definitive radiotherapy in prostate carcinoma-long-term results of phase III RTOG 85-31. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2005; 61 (5): 1285-1290.
17. Roach M, Bae K, Speight J, Wolkov HB *et al.* Short-term neoadjuvant androgen deprivation therapy and external-beam radiotherapy for locally advanced prostate cancer: long-term results of RTOG 8610. *J Clin Oncol*, 2008; 26 (4) :585-591.
18. Sasse AD, Carvalho AC, Munhoz RR. Avaliação farmacoeconômica de diferentes apresentações de Eligard® e outros análogos LHRH para supressão androgênica em pacientes com câncer de próstata avançado ou metastático. *Rev Bras Med*, 2014; 5 (71): 135-141.
19. Iannazzo S, Pradelli L, Carsi M, Perachino M. Cost-effectiveness analysis of LHRH agonists in the treatment of metastatic prostate cancer in Italy. *Value Health*, 2011; 14 (1): 80-89.
20. Zodiac. Eligard®. Acetato de leuprorrelina. Bula. [https://www.zodiac.com.br/Arquivos/bulas/Eligard_bula_Profissional.pdf]
21. AstraZeneca. Zoladex®. Acetato de gosserrelina. Bula. [https://www.astrazeneca.com.br/content/dam/az-br/Medicine/medicine-pdf/Zoladex_Paciente.pdf]

Este estudo não recebeu nenhum tipo de financiamento.

Recebido em 21/04/2020.

Aceito para publicação em 14/10/2020.