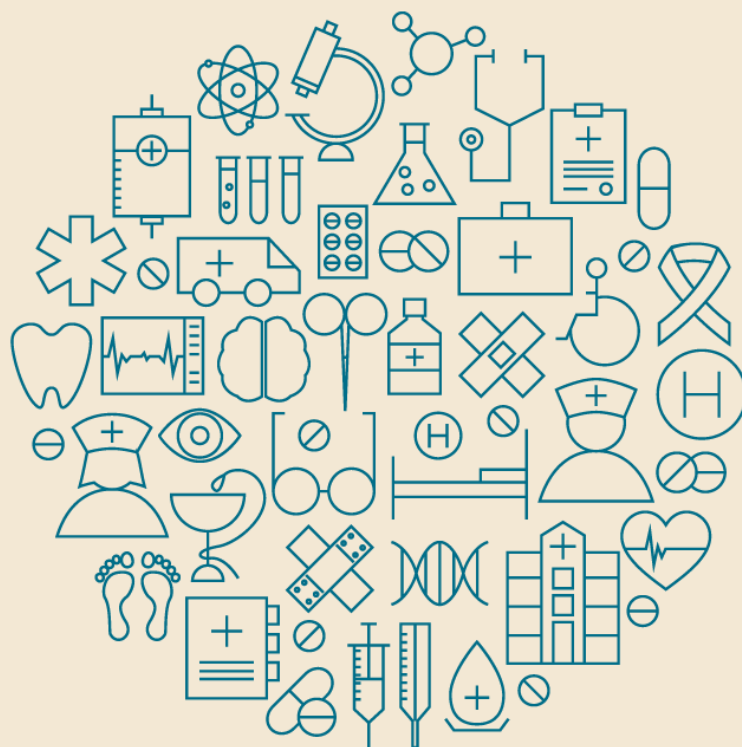


**XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de
pacientes com câncer de próstata não metastático
resistente à castração**



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com
câncer de próstata não metastático resistente à castração**

Elaborado por:

Hospital Alemão Oswaldo Cruz

Rio de Janeiro - RJ

Agosto/2020

O presente modelo de relatório externo foi elaborado com base no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS.

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS.....	5
LISTA DE TABELAS	5
LISTA DE ANEXOS	8
1. Apresentação	10
2. Resumo Executivo	11
3. Condição clínica.....	14
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	14
3.2. Apresentação clínica	15
3.3. Diagnóstico e Prognóstico	16
3. 4. Classificação	18
3.5. Impacto da doença	24
3.6. Tratamento recomendado.....	25
3.6.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais.....	25
3.6.2. Tratamento recomendado por diretrizes internacionais	26
3.6.3. Limitações com o tratamento atual	28
4. A Tecnologia.....	30
4.1. Descrição	30
4.2. Ficha técnica	30
5. Análise da evidência.....	34
5.1. Evidências apresentadas pelo proponente.....	34

5.2	Critérios de qualidade.....	42
5.2.1	Avaliação crítica.....	42
5.2.2.	Qualidade da evidência.....	42
5.2.3.	Seleção dos artigos	44
5.3.	Resultados	44
5.3.1.	Características dos estudos incluídos pelo proponente	44
5.4.	Avaliação crítica da demanda	47
5.5.	Resultados dos estudos adicionais incluídos	55
5.5.1.	Avaliação crítica dos estudos incluídos pelo proponente	55
5.5.2.	Resultados dos principais desfechos dos estudos adicionais incluídos.....	55
5.5.3.	Avaliação da Qualidade metodológica	59
5.5.4.	Avaliação da Qualidade da evidência	59
5.5.5.	Avaliação da revisão sistemática submetida pelo proponente	59
5.6.	Avaliação econômica em saúde	59
5.7.	Análise de impacto orçamentário (AIO)	66
5.8.	Avaliação por outras agências de ATS	78
5.9.	Implementação	79
5.10.	Considerações finais.....	80
6.	Referências:	83

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.	10
Figura 2. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em homens	15
Figura 3. Algoritmo de diagnóstico do câncer de próstata.	17
Figura 4. Algoritmo de tratamento para pacientes resistentes à castração não metastáticos.	27
Figura 5. estruturada para elaboração do relatório (PICO) apresentada pelo proponente	34
Figura 6. Fluxograma para a elaboração da qualidade de evidência.	43
Figura 7. Fluxograma de seleção apresentado pelos proponentes.	44
Figura 8. Fluxograma da seleção das evidências	52
Figura 9. Resultados da análise de sensibilidade probabilística	65

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estadiamento do câncer de próstata de acordo com o sistema TNM. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016.	19
Quadro 2. Graduação histopatológica de Gleason. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016.	20
Quadro 3. Risco de recidiva bioquímica de acordo com a classificação D'Amico. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016.	20
Quadro 4. Estadiamento segundo sistema TNM. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016.	21
Quadro 5. Grupos de prognóstico segundo sistema TNM e escore de Gleason. Adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016.	21

Quadro 6. Estadiamento do câncer de próstata de acordo com o sistema TNM (8ª edição). Adaptado de NCCN, 2018.....	22
Quadro 7. Grupos prognósticos de acordo com <i>American Joint Committee on Cancer</i> (AJCC). Adaptado de NCCN, 2018.....	23
Quadro 8. Princípios da terapia de privação androgênica para pacientes virgens de castração e resistentes à castração, não metastáticos.	27
Quadro 9. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.	49
Quadro 10. Lista dos estudos excluídos da estratégia de busca apresentada pelo proponente.....	50
Quadro 11. Estratégia de busca nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS e CRD realizada pelos pareceristas.	50
Quadro 12. Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas.....	53
Quadro 13. Parâmetros imputados no modelo de AIO.....	70
Quadro 14. Quantidades individuais e custos unitários dos medicamentos para tratamento de câncer de próstata.	73
Quadro 15. Quantidades por ciclo e anuais de medicamentos e administrações.	73
Quadro 16. Custos totais dos tratamentos.....	75
Quadro 17. Quotas de mercado por medicamento e por ano utilizadas na AIO.....	76
Quadro 18. Impacto orçamentário em cinco anos da introdução do enzalutamida no rol de procedimentos da ans.....	77
Quadro 19. Impacto orçamentário em cinco anos sem incorporação do enzalutamida no rol de procedimentos da ANS.....	77
Quadro 20. Impacto orçamentário incremental da inclusão do enzalutamida ao rol de procedimentos da ANS.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Medicamentos contemplados no rol da ANS e suas respectivas indicações. Adaptado de ANS, 2018.	25
Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca realizadas pelo proponente	36
Tabela 3. Estratégias de busca realizada pelo proponente	40
Tabela 4. Estudos incluídos para análise pelo proponente	45
Tabela 5. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.....	46
Tabela 6. Classificação da qualidade da evidência pelo proponente	47
Tabela 7. Parâmetros utilizados na definição das curvas de SG (Weibull).	60
Tabela 8. Custo de aquisição de medicamentos, utilização e posologia.....	61
Tabela 9. Uso de medicação concomitante e custo mensal por tratamento ativo.....	62
Tabela 10. Itens de custo utilizados no acompanhamento dos pacientes.	62
Tabela 11. Custo de manejo de eventos adversos.	63
Tabela 12. Resultados da análise de custo-efetividade: <i>Resultados em 3 anos.</i>	63
Tabela 13. Resultados da análise de custo-efetividade: <i>Resultados em 10 anos.</i>	63
Tabela 14. Parâmetros de maior impacto avaliados em análise de sensibilidade.....	64
Tabela 15. Projeção da população elegível à enzalutamida na nova indicação solicitada para incorporação.....	67
Tabela 16. Participação de mercado – Cenário projetado.....	68
Tabela 17. Custo de aquisição de medicamentos, utilização e posologia.	68
Tabela 18. Tempo de tratamento apresentado pelo proponente.	69
Tabela 19. Custo mensal de tratamento apresentado pelo proponente	69

Tabela 20. Impacto orçamentário apresentado pelo proponente.....69

Tabela 21 População de homens com câncer de próstata-, com base em estimativas de população geral, câncer de próstata geral e prevalências, incidências e mortalidade específicas.....72

LISTA DE ANEXOS

ANEXO 1. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.89

ANEXO 2. Risco de viés (realizado pelo parecerista) sobre o estudo incluído pelo proponente. The RoB 2.0 tool **Erro! Indicador não definido.**

ANEXO 3. Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.96

ANEXO 4. Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....99

ANEXO 5. Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020.....104

ANEXO 6. Avaliação da qualidade geral da evidência (comparação 1).106

ANEXO 7. Avaliação da qualidade geral da evidência (comparação 2).....93

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência de Assistência à Saúde - GEAS/GGRAS/DIPRO, da ANS.

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da enzalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, visando avaliar sua incorporação no Rol. A identificação da proposta apresentada encontra-se no **Figura 1**.

FIGURA 1. IDENTIFICAÇÃO DA(S) PROPOSTA(S) DE ATUALIZAÇÃO DO ROL ANALISADA(S) NO PRESENTE DOCUMENTO.

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.38tnxJEC8vqVA	9564970	Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica- SBOC
43637.992h0eZ97*CHK	9743621	Instituto Lado a lado pela Vida

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: XTANDI® (enzalutamida)

Indicação: câncer de próstata não metastático resistente à castração

Introdução: O câncer de próstata é uma neoplasia maligna caracterizada pelo desenvolvimento de células neoplásicas na glândula prostática. A Organização Mundial de Saúde considera o câncer de próstata como o segundo tipo de neoplasia mais comum entre os homens e a quinta maior causa de morte por câncer para esta população. Câncer de próstata não metastático resistente à castração refere-se ao subgrupo de homens no qual a doença progride apesar dos níveis de testosterona de castração (< 50 ng/ml) e não há evidência radiológica de doença metastática, por métodos convencionais de rastreamento (tomografia computadorizada ou cintilografia óssea). Apesar da falta de dados maduros sobre sobrevivência global, atualmente a privação de androgênio é considerada o padrão de atendimento para este subgrupo de pacientes. Até recentemente, nenhum tratamento com eficácia comprovada havia sido aprovado para câncer de próstata não metastático e resistente à castração. As diretrizes clínicas recomendam a continuação da terapia de privação de androgênio e, em alguns casos, tratamentos hormonais secundários. No entanto, a evidência de eficácia para esses tratamentos hormonais secundários foi restrita à resposta do antígeno específico da próstata, principalmente em ensaios de fase 2 de câncer de próstata resistente à castração. A nova geração dos inibidores da sinalização do receptor de andrógeno, como a enzalutamida, mostrou um benefício clínico na fase 3 randomizada e controlada por placebo em ensaios com pacientes com de próstata não metastático, resistente à castração.

Pergunta: O uso de XTANDI® (enzalutamida) no tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Evidências científicas: O proponente apresentou uma revisão sistemática com o objetivo de identificar estudos que tenham comparado enzalutamida a outros tratamentos comumente utilizados no tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Nesta busca, foram localizados apenas dois estudos controlados randomizados. O estudo PROSPER mostrou que o tratamento com enzalutamida no câncer de próstata não metastático resistente à castração é capaz de atrasar significativamente o desenvolvimento de metástases, o tempo até o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente e o tempo até progressão do resultado de Antígeno Prostático específico (PSA) quando comparado ao placebo. Ao adiar a

ocorrência de metástases, a enzalutamida contribui para um melhor prognóstico da doença, uma vez que a ocorrência de metástases piora qualidade de vida, está associada a eventos relacionados ao esqueleto, dor e piora de desfechos de sobrevida. O perfil de segurança foi consistente com o já estabelecido para a enzalutamida. Já o estudo STRIVE mostrou a superioridade da enzalutamida frente à bicalutamida para a SLP, tempo de resposta do PSA e resposta do PSA. Os dados de segurança indicaram que enzalutamida e bicalutamida foram bem tolerados, com os dados de enzalutamida semelhantes aos previamente reportados em estudos com doença metastática. O proponente considerou que a qualidade da evidência advinda deste estudo foi moderada para todos os desfechos avaliados, com nível de evidência 2B/A. Em nova estratégia de busca (realizada pelo parecerista) utilizando descritores padronizados das bases de dados, cinco estudos foram incluídos. Os estudos incluídos na comparação enzalutamida *versus* placebo são originários do mesmo banco de dados apresentando as mesmas limitações metodológicas. Por exemplo, alguns pacientes incluídos no estudo tiveram um tempo de duplicação do PSA maior que 10 meses (o que o protocolo do estudo não permitia) ou um PSA sérico maior do que o esperado no cenário não metastático, no qual os dados apresentados para sobrevida global eram imaturos. Segundo os autores do estudo, poucos pacientes não atendiam aos critérios de seleção e, portanto, era improvável que tivessem influenciado nos resultados. Outro fator importante é que por ser uma comparação com placebo, o estudo não permite uma comparação direta com outros medicamentos já utilizados para o tratamento da mesma doença, o que dificulta o posicionamento da enzalutamida dentre os tratamentos disponíveis. Os desfechos analisados foram classificados como baixo risco de viés e alta qualidade de evidência. Na comparação enzalutamida *versus* bicalutamida considerou-se como limitações o fato que pacientes previamente tratados com bicalutamida foram excluídos e que o desenho deste estudo também não permitiu comparar a sobrevida global dos pacientes tratados com enzalutamida e bicalutamida. Também não há dados de segurança exclusivos para pacientes sem metástase. Os desfechos foram classificados como baixo risco de viés e moderada qualidade de evidência.

Avaliação econômica: Foi apresentado um modelo de custo-efetividade por sobrevida particionada sob a perspectiva da ANS comparando o enzalutamida aos medicamentos já disponíveis no rol de procedimentos da saúde suplementar. Dentre os tratamentos, a enzalutamida apresentou efetividade e custos superiores aos demais. Os resultados da análise de custo-efetividade, apresentadas pelo proponente, 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). Os resultados comparativos das estratégias alternativas de tratamento foram medidos pela RCEI. 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. A RCEI em foi de R\$ 194.185,00 em 3 anos e de R\$ 174.246 em 10 anos . Contudo, o modelo apresentado incorpora diversas incertezas referentes ao modo de obtenção dos parâmetros de efetividade e dos custos, resultando em baixa confiança nos resultados para tomada de decisão.

Avaliação de impacto orçamentário: A análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente mostrou que, em 5 anos da introdução do enzalutamida, os custos totais foram de aproximadamente 117 milhões de reais. Entretanto, a estimativa dos custos totais do tratamento estava repleta de incertezas. Dessa forma, reproduzimos a AIO em dois cenários, assumindo algumas premissas dos proponentes e alterando outras. No **cenário base**, em que o enzalutamida **não** está disponível, o impacto orçamentário em cinco anos seria de **R\$ R\$ 250.263.098,07** para a população elegível beneficiária de planos de saúde. Já no **cenário alternativo**, com a introdução do enzalutamida, o impacto total em 5 anos seria de **R\$ 367.342.795,37** para a população brasileira com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Ao final de 5 anos a incorporação do enzalutamida agregaria um incremento total para a população elegível beneficiária de planos de saúde de R\$ **R\$ 117.079.697,30**.

Experiência internacional: Em relação as agências internacionais pesquisadas, o **NICE**, em seu *technology appraisal guidance [TA580]*, publicado em 2019, não recomenda o uso do enzalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. A diretriz recomenda continuar o tratamento hormonal quando o câncer de próstata não responde mais a terapia de privação de andrógenos, mas ainda não se espalhou para além da próstata. O **CADTH**, por meio do *Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)*, recomenda o reembolso do enzalutamida, apenas quando a custo-efetividade for levada a um patamar aceitável.

Considerações Finais: Em geral os benefícios iniciais do enzalutamida associado ao ADT podem se traduzir em um controle mais longo da doença, mas os benefícios relacionados a sobrevida global são incertos até o momento.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

O proponente apresentou a caracterização da condição clínica adequadamente, incluindo referências atuais e relevantes ao cenário. Também forneceu um panorama geral sobre o impacto do câncer de próstata para os pacientes, em termos de qualidade de vida, bem como seus impactos econômicos. As seções a seguir foram compostas por trechos apresentados pelo proponente, reproduzidas parcial ou integralmente.

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o câncer de próstata como o segundo tipo de neoplasia mais comum entre os homens e a quinta maior causa de morte por câncer para esta população (GLOBOCAN, 2012). Em 2012 foram diagnosticados aproximadamente 1,1 milhão de novos casos desta doença, o que representa 15% das neoplasias diagnosticadas em homens no mesmo ano. Além disso, também foi estimado para 2012 307 mil casos de morte por câncer de próstata, mostrando que esta neoplasia é a quinta causa de morte entre os homens (GLOBOCAN, 2012).

A incidência do câncer de próstata varia mundialmente, sendo mais alta nos países desenvolvidos principalmente por conta da expectativa de vida da população, dos métodos diagnósticos e da organização dos dados epidemiológicos. Já a mortalidade é influenciada pela qualidade e acesso aos serviços de saúde pela população e, por isso, países pouco desenvolvidos apresentam maior mortalidade por câncer de próstata (TOURINHO-BARBOSA; POMPEO; GLINA, 2016).

O câncer de próstata é mais comum entre homens idosos, sendo raro naqueles com idade inferior a 40 anos. A chance de desenvolver este tipo de câncer aumenta drasticamente após os 50 anos, com média de idade no momento do diagnóstico de 66 anos (BASHIR, 2015; LIEDE et al., 2013b; MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CâNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2016a). O risco de câncer de próstata em homens negros é 60% maior que em brancos, com maior mortalidade para negros (HOWLADER et al., 2014).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima 68.220 novos casos de câncer de próstata para cada ano do biênio 2018 e 2019 (Figura 2), correspondendo a um risco estimado de 66,12 casos novos a cada 100 mil homens (MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL

DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2018). Em termos de mortalidade foram reportadas 13.354 mortes relacionadas ao câncer de próstata no Brasil em 2012, o que representa 13% de todas as mortes por câncer entre homens no Brasil no mesmo ano. É importante destacar que dentre estas mortes, 88% ocorreram em homens acima de 65 anos.


Localização Primária	Casos	%	
Próstata	68.220	31,7%	Homens 
Traqueia, Brônquio e Pulmão	18.740	8,7%	
Cólon e Reto	17.380	8,1%	
Estômago	13.540	6,3%	
Cavidade Oral	11.200	5,2%	
Esôfago	8.240	3,8%	
Bexiga	6.690	3,1%	
Laringe	6.390	3,0%	
Leucemias	5.940	2,8%	
Sistema Nervoso Central	5.810	2,7%	

FIGURA 2. DISTRIBUIÇÃO PROPORCIONAL DOS DEZ TIPOS DE CÂNCER MAIS INCIDENTES EM HOMENS, ESTIMADOS PARA 2018, EXCETO PELE NÃO MELANOMA. INCA, 2018.

Para o câncer de próstata não metastático resistente à castração, cuja evolução será descrita posteriormente, foram estimados dados de prevalência para 28 países, incluído o Brasil, de 2008 a 2028 a partir de um modelo de *patient flow*. Especificamente no Brasil, a proporção de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração foi de 2% e 3% em relação ao número total de pacientes com câncer de próstata estimado em 2013 e 2028, respectivamente (LIEDE et al., 2013b).

3.2. Apresentação clínica

Em sua fase inicial, o câncer da próstata tem evolução silenciosa. Muitos pacientes não apresentam sintomas ou, quando apresentam, são semelhantes aos da hiperplasia prostática benigna e aos de doenças de outras regiões do sistema urinário (JAMES, 2014; MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2016b). Em sua fase avançada, os sintomas e manifestações do câncer de próstata são decorrentes da presença, localização e volume da doença metastática, como dor óssea, fraturas patológicas, compressão da medula espinhal, obstrução vesical, obstrução ureteral e hidronefrose, obstrução intestinal, entre outros (LEONEL ALMEIDA; JORGE PEREIRA, 2018; SAAD et al., 2018).

3.3. Diagnóstico e Prognóstico

Os consensos da *European Society for Medical Oncology* (ESMO) e do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) fazem recomendações sobre o diagnóstico do câncer de próstata, sugerindo fortemente a avaliação do nível do PSA para suspeita inicial e a realização de biópsias para confirmação do diagnóstico (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN), 2018; PARKER et al., 2015).

Para o NCCN, a suspeita inicial de câncer de próstata é baseada no exame digital retal anormal ou em níveis alterados de PSA, sendo necessária para o diagnóstico definitivo a realização de biópsia da próstata, utilizando agulha guiada por ultrassonografia transretal ou transperineal. Um patologista deve atribuir graus primários e secundários de Gleason ao espécime da biópsia. A partir daí, com os exames de estadiamento apropriados, o paciente receberá um prognóstico de acordo com estadiamento baseado no sistema TNM (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN), 2018).

De forma similar, porém mais detalhada, a ESMO indica que o diagnóstico da doença deve ser realizado a partir de um exame de PSA elevado, sendo verificado por uma segunda avaliação de PSA e então biópsia. A indicação da biópsia deve considerar os achados do exame digital retal, etnia, idade, comorbidades, valores de PSA, razão PSA livre/total, histórico de biópsia prévia e a decisão dos pacientes. Também é recomendado que a biópsia seja guiada por ultrassonografia transretal. A biópsia deve ser realizada sob cobertura de antibiótico e anestesia local, e no mínimo 10-12 fragmentos devem ser obtidos. Pode-se repetir a biópsia, mas antes é recomendada a realização de ressonância magnética multiparamétrica. A partir daí a doença é considerada localizada ou avançada/ metastática. Este último grupo é estratificado por risco conforme mostrado na **Figura 3** (PARKER et al., 2015; PARKER; GILLESSEN; HORWICH, 2016).

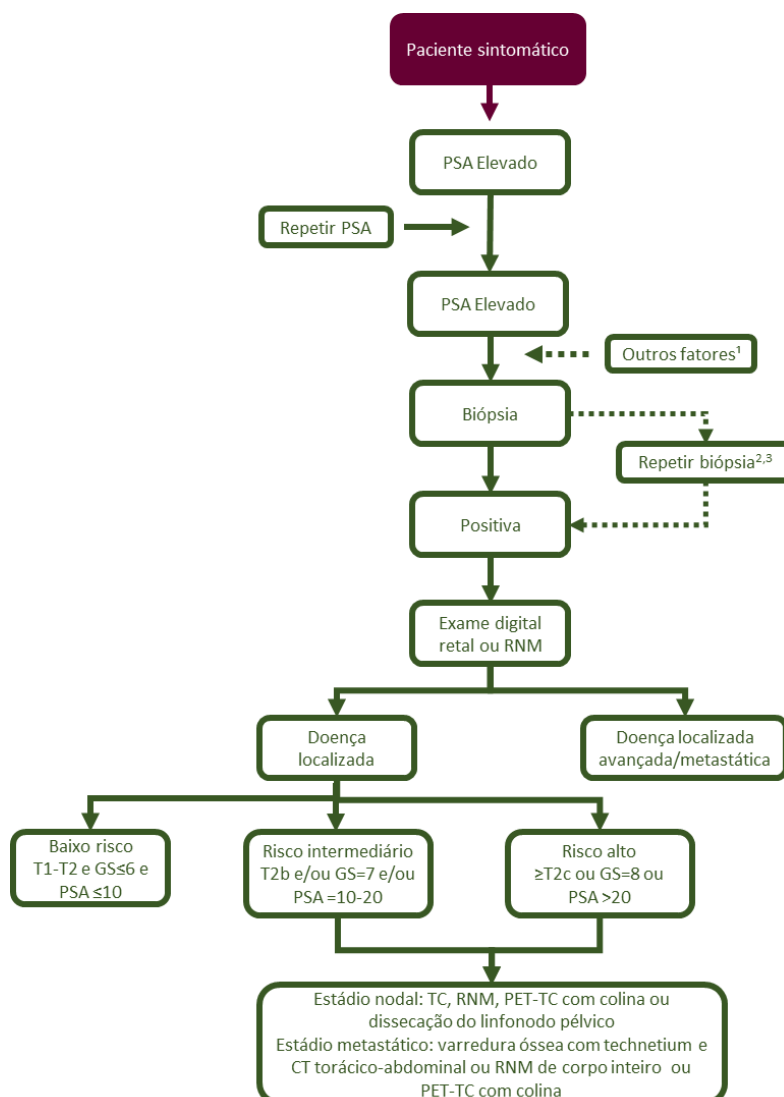


FIGURA 3. ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE PRÓSTATA. ADAPTADO DE ESMO, 2016.

TC: tomografia computadorizada; RMN: ressonância nuclear magnética; PSA: *Prostate Specific Antigen* (antígeno prostático específico); GS: escore de Gleason. ¹Além do nível de PSA, a decisão para biópsia deve ser feita a luz dos achados de exame digital retal, idade, etnia, comorbidades, PSA livre/total, histórico de biópsia prévia e valores dos pacientes. ²Indicações para repetir uma biópsia após resultado negativo incluem o aumento de PSA, exame digital retal suspeito, RNM multiparamétrica anormal, proliferação atípica de pequenos ácinos da próstata, neoplasia intraepitelial prostática de alto grau multifocal. ³Antes de repetir a biópsia é recomendada a realização de RNM multiparamétrica com a possibilidade de biópsia prostática orientada por RNM ou fusão de imagem RMN-ultrassonografia transretal.

Por fim, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016) não recomendam o rastreamento populacional para a doença. A principal recomendação refere-se à realização do PSA de forma individualizada e compartilhada com o paciente, considerando os benefícios e as consequências (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016).

A ultrassonografia transretal é considerada o método de escolha para a realização da biópsia prostática, porém com a finalidade de orientar o posicionamento da agulha nas diferentes zonas da próstata, e a realização da ressonância magnética tem indicação em casos bastante selecionados (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016). A avaliação dos linfonodos ocorre com a retirada das cadeias obturatórias e ilíacas durante o transoperatório da prostatectomia radical, com a avaliação por tomografia computadorizada ou por ressonância magnética, restritas a pacientes de alto risco. A avaliação de metástases à distância apresenta indicação de investigação limitada aos pacientes de risco intermediário e alto, podendo ser feita pela utilização da cintilografia óssea de corpo total e tomografia computadorizada ou ressonância magnética (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016).

3. 4. Classificação

Diretrizes brasileiras:

O estadiamento do câncer de próstata ajuda a definir o tratamento e o prognóstico dos pacientes. No Brasil, as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016) recomendam o sistema TNM, acompanhado da graduação histopatológica de Gleason para o estadiamento do câncer de próstata. No **Quadro 1** está disposto o estadiamento do câncer de próstata de acordo com o sistema TNM, adaptado de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata, 2016(MUSTAFA et al., 2016). O **Quadro 2** apresenta a graduação histopatológica de Gleason adaptada de Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata.

QUADRO 1. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ACORDO COM O SISTEMA TNM. ADAPTADO DE DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, 2016.

T	Tumor primário
TX	O tumor primário não pode ser avaliado.
T0	Não há evidência de tumor primário.
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável, nem visível por meio de exame de imagem.
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (por exemplo, devido a PSA elevado).
T2	Tumor confinado à próstata. ¹
T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.
T2c	Tumor que envolve ambos os lobos.
T3	Tumor que se estende através da cápsula prostática. ²
T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal (ais).
T4	Tumor que está fixo ou que invade estruturas adjacentes que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus e/ou parede pélvica.
N	Linfonodos regionais
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo regional.
M	Metástases à distância³
M0	Ausência de metástases à distância.
M1	Presença de metástases à distância
M1a	Linfonodo(s) não regional (ais).
M1b	Osso(s).
M1c	Outra(s) localização (ões).
Ptnm	Classificação Patológica
pT e pN	Correspondem às categorias T e N, respectivamente. ⁴

¹Tumor encontrado em um ou em ambos os lobos, por biópsia por agulha, mas não palpável, nem visível por exame de imagem, é classificado como T1c. ²A invasão do ápice prostático ou da cápsula prostática (mas não além desta) é classificada como T2, e não como T3.

³Usa-se a categoria mais avançada quando existe metástase em mais de uma localização. A categoria mais avançada é pM1c. ⁴Não há categoria pT1, pois não existe tecido suficiente para determinar a maior categoria pT; metástase > 0,2 cm pode ser designada pN1mi.

QUADRO 2. GRADUAÇÃO HISTOPATOLÓGICA DE GLEASON. ADAPTADO DE DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, 2016.

GX	O grau de diferenciação não pode ser avaliado.
G1	Bem diferenciado (anaplasia discreta) (Gleason 2-4).
G2	Moderadamente diferenciado (anaplasia moderada) (Gleason 5-6).
G3-4	Pouco diferenciado/indiferenciado (anaplasia acentuada) (Gleason 7-10).

Tumores localizados ou localmente avançados são categorizados por risco usando o escore D'Amico (**Quadro 3**). Esta classificação diferencia os pacientes em três níveis de risco de recidiva bioquímica em dez anos após realização de tratamento local e é determinada a partir de dados do toque retal, do valor do PSA e do escore de Gleason (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016).

QUADRO 3. RISCO DE RECIDIVA BIOQUÍMICA DE ACORDO COM A CLASSIFICAÇÃO D'AMICO. ADAPTADO DE DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, 2016.

	Risco baixo¹	Risco intermediário	Risco alto²
Estádio clínico	Até T2a	T2b	T2c-T3a
Escore de Gleason³	Até 6	7	Acima de 7
PSA sérico (ng/mL)	Abaixo de 10	Acima de 10 e abaixo de 20	Acima de 20

¹Risco baixo: todos os critérios devem ser preenchidos. ²Risco alto: o preenchimento de pelo menos um critério já é suficiente para determinação deste nível de risco. ³Escore Gleason: baseia-se em dois padrões identificados em exames de microscopia da próstata: o padrão primário, que representa o grau mais prevalente encontrado e é diferenciado em cinco graus, e o padrão secundário que representa o segundo grau mais prevalente encontrado e é diferenciado em cinco graus. A soma dos graus dos dois padrões origina o escore de Gleason

Após a definição das categorias do sistema TNM e grau histopatológico de Gleason, os pacientes podem ser classificados nos grupos de estadiamento e prognóstico definidos nos Erro! Fonte de referência não encontrada. e Erro! Fonte de referência não encontrada..

QUADRO 4. ESTADIAMENTO SEGUNDO SISTEMA TNM. ADAPTADO DE DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, 2016.

Estádios	T	N	M
I	T1, T2a	N0	M0
II	T2b, T2c	N0	M0
III	T3	N0	M0
IV	T4	N0	M0
	Qualquer T	N1	M0
	Qualquer T	Qualquer N	M1

QUADRO 5. GRUPOS DE PROGNÓSTICO SEGUNDO SISTEMA TNM E ESCORE DE GLEASON. ADAPTADO DE DIRETRIZES DIAGNÓSTICAS E TERAPÊUTICAS DO ADENOCARCINOMA DE PRÓSTATA, 2016.

Grupos	T	N	M	PSA (ng/mL)	Escore de Gleason
I	T1a-c	N0	M0	<10	Até 6
	T2a	N0	M0	<10	Até 6
IIA	T1a-c	N0	M0	<20	7
	T1a-c	N0	M0	≥10 <20	Até 6
	T2a,b	N0	M0	<20	Até 7
IIB	T2c	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	≥20	Qualquer Gleason
	T1-2	N0	M0	Qualquer PSA	≥8
III	T3a,b	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IV	T4	N0	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IIIC	Qualquer T	N1	M0	Qualquer PSA	Qualquer Gleason
IVA	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer PSA	Qualquer Gleason

Diretrizes internacionais:

A ESMO e o NCCN recomendam o uso do sistema TNM para o estadiamento do câncer de próstata (Erro! Fonte de referência não encontrada.) (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN), 2018; PARKER et al., 2015).

QUADRO 6. ESTADIAMENTO DO CÂNCER DE PRÓSTATA DE ACORDO COM O SISTEMA TNM (8ª EDIÇÃO). ADAPTADO DE NCCN, 2018.

Tumor primário	T
Clínico (cT)	TX Tumor primário que não pode ser avaliado
	T0 Sem evidência de tumor primário
	T1 Tumor clinicamente não aparente, não palpável.
	T1a Tumor com achado histológico incidental em ≤5% do tecido ressecado
	T1b Tumor com achado histológico incidental em >5% do tecido ressecado
	T1c Tumor descoberto em biópsia por agulha em um ou ambos os lados, mas não palpável.
	T2 Tumor palpável e confinado a próstata
	T2a Tumor acomete uma metade de um lobo prostático ou menos
	T2b Tumor acomete mais da metade de um lobo prostático, mas não os dois lados.
	T2c Tumor acomete ambos os lobos prostáticos
	T3 Tumor extra prostático que não é fixo e não invade as estruturas adjacentes
	T3a Extensão extra prostática (uni ou bilateral)
	T3b Tumor invade as vesículas seminais
Patológico (pT)	T4 Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga, etc.
	T2 Confinado ao órgão
	T3 Extensão extra prostática
	T3a Extensão extra prostática (uni ou bilateral) ou invasão microscópica do colo da bexiga
	T3b Tumor invade as vesículas seminais
Linfonodos regionais	T4 Tumor fixo ou que invade estruturas adjacentes além das vesículas seminais, como esfíncter externo, reto, bexiga etc.
	Nx Linfonodos regionais não podem ser avaliados
	N0 Sem linfonodos regionais positivos
	N1 Metástases em linfonodos regionais
Metástases à distância	M
	M0 Ausência de metástases à distância
	M1 Presença de metástases à distância
	M1a Linfonodos não regionais
	M1b Ossos
	M1c Outros órgãos com ou sem doença óssea

Após a definição de cada uma das categorias do sistema TNM, o NCCN define o estadiamento conforme sinalizado no **Quadro 7**.

QUADRO 7. Grupos prognósticos de acordo com *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Adaptado de NCCN, 2018.

Estádios	T	N	M	PSA (ng/mL)	Grau do grupo*
I	cT1a-c	N0	M0	<10	1
	cT2a	N0	M0	<10	1
	pT2	N0	M0	<10	1
IIA	cT1a-c	N0	M0	≥10 <20	1
	cT2a	N0	M0	≥10 <20	1
	pT2	N0	M0	≥10 <20	1
	cT2b	N0	M0	<20	1
	cT2c	N0	M0	<20	1
IIB	T1-2	N0	M0	<20	2
IIC	T1-2	N0	M0	<20	3
	T1-2	N0	M0	<20	4
IIIA	T1-2	N0	M0	≥20	1-4
IIIB	T3-T4	N0	M0	Qualquer valor de PSA	1-4
IIIC	Qualquer T	N0	M0	Qualquer valor de PSA	5
IVA	Qualquer T	N1	M0	Qualquer valor de PSA	Qualquer
IVB	Qualquer T	Qualquer N	M1	Qualquer valor de PSA	Qualquer

*O Grau de grupo é definido de acordo com o sistema Gleason. PSA: *Prostate-Specific Antigens* (antígeno prostático específico).

Além das classificações acima, é importante sinalizar que os pacientes podem ser classificados de acordo com a resposta à terapia de privação androgênica, como aqueles hormônio-sensíveis, hormônio-refratários, andrógeno-independentes e endócrino-resistentes. Além deles, há aqueles que apresentam aumento do nível de PSA, mesmo recebendo terapia de privação androgênica e com nível de castração de testosterona (<50 ng/dL ou <1,7 nmol/L). Estes pacientes são chamados de resistentes à castração (HONG; KIM, 2014).

Estima-se que 10-20% dos pacientes com câncer de próstata irão se tornar resistentes à castração em um período de cinco anos de seguimento (KIRBY; HIRST; CRAWFORD, 2011; TOMBAL, 2012). Uma parte dos pacientes que progrediram para resistência à castração não irá apresentar metástases, enquanto os demais apresentarão tal condição. Os pacientes com câncer de próstata não metastático resistentes à castração podem evoluir mais rapidamente para doença metastática em ausência de tratamento adequado (KIRBY; HIRST; CRAWFORD, 2011)(CANCIAN; RENZULLI, 2018).

3.5. Impacto da doença

O câncer de próstata afeta o bem-estar físico e mental dos pacientes, além de aumentar os gastos dos sistemas de saúde (LEHTO et al., 2017; MOROTE et al., 2013; PISHGAR et al., 2018; ROTH; WEINBERGER; NELSON, 2008; STOKES et al., 2011; TOMASZEWSKI et al., 2017). De uma forma geral, o impacto do câncer de próstata varia de acordo com as características socioeconômicas dos países. Em países com baixo índice sociodemográfico, os anos de vida perdidos devido à mortalidade prematura têm maior peso no impacto gerado pela doença. Já nos países com maior índice sociodemográfico, o que mais contribui para esse impacto são os anos de vida perdidos por incapacidade (PISHGAR et al., 2018).

Com relação ao impacto econômico, o câncer de próstata impõe um importante peso aos sistemas de saúde, principalmente pelo aumento no diagnóstico e na expectativa de vida. Estimativas apontam que os custos do câncer de próstata variam conforme o avanço da doença. O último ano de vida e a fase inicial são mais custosos (US\$ 33.691 e US\$ 10.612, respectivamente) que a fase de cuidado continuado (US\$ 2.134), segundo dados americanos (ROEHRBORN; BLACK, 2011).

Além disso, em um estudo retrospectivo desenvolvido nos Estados Unidos (HAGIWARA et al., 2011), observou-se que a presença de metástases ósseas foi associada ao aumento nos custos totais com cuidados em saúde em pacientes com câncer de próstata. De acordo com os resultados, o custo médio total foi de US\$ 23.047/ paciente-ano nos seis meses anteriores às metástases ósseas e, após ajuste, estes custos aumentaram em US\$ 12.780 e US\$ 23.988/ paciente-ano com metástases ósseas e ausência ou presença de eventos esqueléticos, respectivamente.

Adicionalmente, em um estudo baseado na opinião de especialistas na Espanha, observou-se novamente que pacientes com câncer de próstata resistente à castração com metástases ósseas apresentaram maior custo de manejo do que pacientes sem metástase, especialmente após o primeiro ano de tratamento (€ 2.691,57 *versus* € 6.000,37 [1º ano], € 14.468,35 [2º ano] e € 14.313,87 [anos subsequentes]) (MOROTE et al., 2013).

As evidências econômicas apresentadas demonstram que evitar a progressão do câncer de próstata para a fase metastática levaria a potenciais reduções de custo do tratamento global da doença.

3.6. Tratamento recomendado

3.6.1. Tratamento recomendado por diretrizes nacionais

As Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016) contemplam tratamento cirúrgico (remoção da próstata), radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia. Este documento menciona os pacientes com câncer de próstata resistentes à castração e recomenda a continuidade do tratamento com hormonioterapia. Entretanto, não são feitas recomendações específicas para aqueles pacientes com doença não metastática resistente à castração.

A Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) contempla em seu rol principalmente medicamentos para tratamento do câncer de próstata metastático, sendo as exceções: dietilelbestrol para o tratamento paliativo; e bicalutamida para a doença avançada e em combinação com análogos de hormônio liberador do hormônio luteinizante ou castração cirúrgica. A flutamida é indicada para o tratamento de câncer de próstata avançado, ou seja, metastático, em pacientes não tratados previamente ou que não responderam ou se tornaram refratários à castração (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS), 2018a). Nenhuma das indicações contempla, especificamente, pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Na **Tabela 1** abaixo estão listados os medicamentos contemplados no rol da ANS e suas respectivas indicações.

TABELA 1. MEDICAMENTOS CONTEMPLADOS NO ROL DA ANS E SUAS RESPECTIVAS INDICAÇÕES. ADAPTADO DE ANS, 2018.

Medicamento	Indicação
Abiraterona	Câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à terapia de privação androgênica. Câncer de próstata avançado metastático resistente à castração e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.
Bicalutamida	Câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica Câncer de próstata metastático em pacientes nos quais a castração cirúrgica ou medicamentosa não está indicada ou não é aceitável.
Dietilelbestrol	Casos paliativos de câncer de próstata
Enzalutamida	Câncer de próstata metastático resistente à castração em homens que receberam quimioterapia prévia com docetaxel Câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica
Flutamida	Indicado como monoterapia (com ou sem orquiectomia) ou em combinação com um agonista LHRH (" <i>luteinizing hormone-releasing</i> ")

hormone"), no tratamento do câncer de próstata avançado em pacientes não tratados previamente ou em pacientes que não responderam ou se tornaram refratários à castração.

LHRH: hormônio liberador do hormônio luteinizante.

A Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e a Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) publicaram em conjunto um consenso sobre o tratamento do câncer de próstata no Brasil. Entretanto, este documento não contempla pacientes com câncer de próstata resistente à castração não-metastáticos, focando principalmente em pacientes com metástase (SASSE et al., 2017).

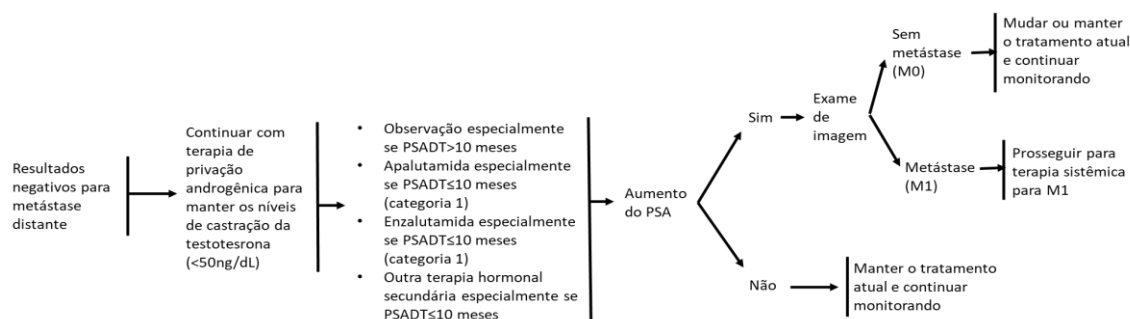
3.6.2. Tratamento recomendado por diretrizes internacionais

National Comprehensive Cancer Network

De forma geral, o NCCN divide o tratamento do câncer de próstata de acordo com a presença de metástase e resistência à castração. O Erro! Fonte de referência não encontrada. mostra o tratamento para pacientes que após terapia de privação androgênica tornam-se resistentes à castração (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN), 2018).

Inicialmente, todos os pacientes são tratados com terapia de privação androgênica. Aqueles que apresentam progressão da doença são considerados resistentes à castração e seguem o tratamento de acordo com a presença de metástase. Pacientes resistentes à castração sem metástase devem continuar com a terapia de privação androgênica com o objetivo de manter os níveis de testosterona menores que 50 ng/dL. Se o resultado do teste de tempo de duplicação do PSA (*Prostate Specific Antigen doubling time* – PSADT) for maior que 10 meses, o paciente deve seguir em observação. Se este resultado for menor ou igual a 10 meses, há três opções terapêuticas: apalutamida, enzalutamida ou terapia hormonal secundária (conforme listado no **Erro! Fonte de referência não encontrada.**). A partir daí, em casos de aumento do PSA deve-se investigar através de exames de imagem a presença de metástase e, em caso negativo, alterar ou manter o tratamento atual e prosseguir com o monitoramento. Se não houver aumento do PSA, deve-se manter o tratamento atual e o monitoramento (**Figura 4**).

FIGURA 4. ALGORITMO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES RESISTENTES À CASTRAÇÃO NÃO METASTÁTICOS. ADAPTADO DE NCCN, 2018.



Quadro 8. Princípios da terapia de privação androgênica para pacientes virgens de castração e resistentes à castração, não metastáticos.

Terapia de privação androgênica para pacientes virgens de castração M0

- Orquiectomia
- Agonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante sem associação (antiandrogênico de primeira geração deve ser administrado por ≥7 dias para prevenir uma explosão de testosterona se houver metástase nos ossos de suporte)
 - Goserelina, histrelina, leuprolida ou triptorrelina.
- Agonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante (como acima) + antiandrogênico de primeira geração
 - Nilutamida, flutamida ou bicalutamida.
- Antagonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante
 - Degarelix

Terapia hormonal secundária para pacientes resistentes à castração M0

- Continuar com agonista ou antagonista de hormônio liberador do hormônio luteinizante para manter os níveis de castração da testosterona (< 50ng/dL) e, especialmente em caso de PSADT ≤ 10 meses, adicionar:
- Antiandrogênico de segunda geração
 - Apalutamida
 - Enzalutamida
- Outras terapias hormonais secundárias
 - Antiandrogênico de primeira geração
 - Nilutamida, flutamida ou bicalutamida.
 - Cetoconazol
 - Cetoconazol + hidrocortisona
 - Corticosteroides (hidrocortisona, prednisona, dexametasona)
 - Dietilelbestrol ou outro estrógeno

OBS: Abiraterona associado a prednisona não devem ser coadministrados com antiandrogênico. A combinação docetaxel com a abiraterona não é uma opção. Cetoconazol + prednisona não deve ser usado se houve progressão da doença com o uso de abiraterona + prednisona.

American Society of Clinical Oncology (ASCO)

A *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, em *guideline* de 2017, apresenta recomendações específicas para pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração virgens de tratamento com quimioterapia. Pacientes em baixo risco de metástase (baixo PSA e alto tempo de duplicação do PSA) não devem ser tratados com terapia hormonal de segunda linha.

Já para os pacientes com maior risco de desenvolvimento de metástase (baixo tempo de duplicação do PSA), a terapia hormonal de segunda linha pode ser oferecida com o objetivo de reduzir os valores de PSA ou diminuir a taxa de aumento do PSA. A quimioterapia ou a imunoquimioterapia não são recomendadas para este grupo de pacientes. Além disso, o consenso recomenda como opções terapêuticas alternativas a observação ou a participação em ensaios clínicos (VIRGO et al., 2017).

3.6.3. Limitações com o tratamento atual

De acordo com proponente, no câncer de próstata não metastático resistente à castração, os níveis de PSA estão aumentados, o que significa um risco para os pacientes, uma vez que a literatura sinaliza que um PSA $\geq 13,1$ ng/mL está associado a menor tempo até primeira metástase óssea e menor sobrevida global (SG). Além disso, um menor tempo de duplicação do PSA também se mostrou associado a aumento na ocorrência de metástase óssea e morte. Nesse cenário, a ausência de tratamento indica um prognóstico ruim para pacientes com câncer de próstata resistente à castração não- metastático (HONG; KIM, 2014), principalmente porque a mortalidade por câncer de próstata está intimamente ligada à disseminação do tumor através de metástases (COOKSON et al., 2015).

O proponente reporta que, desde 2004, diversos tratamentos para o câncer de próstata resistente à castração surgiram e modificaram o manejo da doença. Entretanto, esses medicamentos foram desenvolvidos para o tratamento da doença metastática (HONG; KIM, 2014). Atualmente, os pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração são tratados com a manutenção da terapia de privação androgênica (SMITH et al., 2012). As opções disponíveis, como terapia hormonal secundária (exemplos: bicalutamida, cetoconazol e corticosteroides), apresentam evidências específicas pouco robustas, em termos de aumento da sobrevida livre de progressão (SLP) ou de metástase, para esta população (TOMBAL, 2012). Além disso, as diretrizes clínicas nacionais

não abordam especificamente o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração (HUSSAIN et al., 2018; PENSON et al., 2016).

4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

XTANDI® (enzalutamida) é um potente inibidor da via de sinalização do receptor de andrógenos que bloqueia diferentes etapas da via de sinalização deste receptor (ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA., 2018). Este medicamento foi aprovado em julho de 2018 pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração (U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA), 2018).

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprovou inicialmente o uso do XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica (ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA., 2018). Recentemente, em agosto de 2018, XTANDI® (enzalutamida) foi aprovado também para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração (ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA., 2018).

4.2. Ficha técnica

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio ativo: enzalutamida

Nome comercial: XTANDI®

Apresentação: cápsulas gelatinosas moles contendo 40mg de enzalutamida disponíveis em embalagem com 120 cápsulas, inseridas em 30 bolsas contendo 1 blíster de 4 cápsulas cada.

Detentor do registro: ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA.

Fabricante: Catalent Pharma Solutions, LLC, St. Petersburg, FL 33716, EUA.

Indicação aprovada na ANVISA: Câncer de próstata metastático resistente à castração em homens que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.

Indicação proposta pelo proponente: pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Posologia e forma de administração: 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg), como dose oral única diária (ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA., 2018).

Patente: BR 11 2015 005432 3 A2. Data de depósito em 11/09/2013 – patente vigente.

Contraindicações: XTANDI® não deve ser usado por menores de 18 anos de idade. Pacientes com hipersensibilidade à enzalutamida ou a qualquer de seus excipientes.

Precauções:

- *Risco de convulsões:*

Deve-se ter cautela na administração de XTANDI em pacientes com um histórico de convulsões ou outros fatores predisponentes incluindo, entre outros, lesão cerebral subjacente, derrame, tumores encefálicos primários ou metástases encefálicas, ou alcoolismo. Além disso, o risco de convulsões pode ser aumentado em pacientes recebendo medicações concomitantes que reduzam o limiar convulsivo.

- *Síndrome de encefalopatia posterior reversível*

Houve relatos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes recebendo XTANDI. PRES é uma doença neurológica rara e reversível que pode apresentar sintomas com rápida evolução, incluindo convulsões, dor de cabeça, confusão, cegueira e outros distúrbios visuais e neurológicos, com ou sem hipertensão associada. Um diagnóstico de PRES requer confirmação por exame de imagem cerebral, preferencialmente por ressonância magnética (RM). Recomenda-se a descontinuação do XTANDI em pacientes que desenvolvam PRES.

- *Comprometimento renal*

É necessária cautela em pacientes com comprometimento renal grave, já que XTANDI não foi avaliado nestas populações de pacientes.

- *Comprometimento hepático*

É necessário cuidado em pacientes com comprometimento hepático grave, já que XTANDI não foi avaliado nestas populações de pacientes.

- *Doença cardiovascular recente*

Os estudos de fase 3 excluíram pacientes com infarto recente do miocárdio (nos últimos 6 meses) ou angina instável (nos últimos 3 meses), insuficiência cardíaca de classe III ou IV segundo a *New York Heart Association* (NYHA), salvo se fração de ejeção ventricular esquerda (LVEF) \geq 45%, bradicardia ou hipertensão não controlada. Isso deve ser considerado se Xtandi for prescrito a esses pacientes.

- *Terapia de privação de andrógenos pode prolongar o intervalo QT*

Em pacientes com histórico ou fatores de risco para prolongamento do intervalo QT, e em pacientes recebendo medicamentos concomitantes que possam prolongar o intervalo QT, os médicos devem avaliar a relação risco-benefício antes de iniciar terapia com XTANDI.

- *Uso com quimioterapia*

A segurança e a eficácia do uso concomitante de XTANDI com quimioterapia citotóxica não foram definidas. A coadministração de enzalutamida não tem efeito clinicamente relevante sobre a farmacocinética de docetaxel endovenoso; contudo, não se pode excluir um aumento na ocorrência de neutropenia induzida por docetaxel.

Eventos adversos:

As reações adversas mais comuns são astenia/fadiga, ondas de calor, dor de cabeça e hipertensão. Outras reações adversas importantes incluem quedas, fraturas não patológicas, alteração cognitiva e neutropenia.

Muito comum:

- Ondas de calor
- Hipertensão
- Fratura
- Astenia/fadiga

Comum:

- Ansiedade
- Dor de cabeça,
- Perda de memória,
- Amnésia,
- Déficit de atenção,
- Síndrome das pernas inquietas
- Pele seca

- Prurido
- Ginecomastia
- Quedas

Incomum:

- Leucopenia,
- Neutropenia
- Distúrbio cognitivo
- Convulsão

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

5.1. Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a seguinte pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências, cuja estruturação encontra-se na **Figura 5**.

FIGURA 5. ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO) APRESENTADA PELO PROPONENTE

População	Pacientes adultos, do sexo masculino, com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
Intervenção (tecnologia)	XTANDI® (enzalutamida)
Comparação	Sem restrição.
Desfechos (outcomes)	Avaliação clínica: Eficácia, segurança e qualidade de vida relacionada à saúde. Avaliação econômica: razão de custo-efetividade incremental e razão de custo-utilidade incremental.
Tipo de estudo	Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados e avaliações econômicas.

Pergunta: O uso de XTANDI® (enzalutamida) no tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração é eficaz, seguro e custo-efetivo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases *The Cochrane Library*, MEDLINE via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD), o proponente selecionou duas (02) referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- **Estratégia de busca**

O proponente realizou buscas por metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliassem o XTANDI® (enzalutamida) no tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração. As buscas eletrônicas foram realizadas até julho de 2018 nas bases de dados: The Cochrane Library, MEDLINE via PubMed, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e Centre for Reviews and Dissemination.

Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde e instituições correlatas e suas bases de dados. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram

complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.

Na construção de estratégias de buscas, descritores, palavras-chave e termos MeSH foram utilizados para cada base de dados especificamente (**Tabela 2**). Não foram inseridos comparadores na estratégia de busca, para que esta fosse mais sensível. Não foram utilizados limites de idioma ou temporais (**Tabela 3**)

Tabela 2. Termos utilizados nas estratégias de busca realizadas pelo proponente

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
PUBMED	"Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]	("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR Xtandi[tiab])	(((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((“placebos”[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR (“research design”[mh:noexp]) OR (“comparative study”[pt]) OR (“evaluation studies as topic”[Mesh]) OR “evaluation studies”[pt] OR	(((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.))))

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
			("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh])))	
LILACS	(mh:"Neoplasias Prostáticas" OR "Tumores da Próstata" OR "Tumores Prostáticos")	("enzalutamide" OR "Xtandi")	-	(mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo- Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Costos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Costo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
				Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Costos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR

Base	Linha da Patologia	Linha da Intervenção	Filtro para ECR + RS	Filtro econômico
				"Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomia OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario")
CRD	(Prostatic Neoplasms)	(enzalutamide OR Xtandi)	-	
BIBLIOTECA COCHRANE	(Prostatic Neoplasms OR Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant)	(enzalutamide OR Xtandi)	-	-

CRD: *Centre for Reviews and Dissemination*; LILACS: Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde; RS: Revisão sistemática; ECR: Ensaio clínico randomizado

Tabela 3. Estratégias de busca realizada pelo proponente

PUBMED

▪ **BUSCA SENSIBILIZADA – ECR + RS**

("Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh]) AND ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR Xtandi[tiab]) AND (((search*[tiab] OR review[pt] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[tiab] OR meta-analysis[Mesh]) OR (randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR ("Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("random allocation"[Mesh]) OR ("double-blind method"[Mesh]) OR ("single-blind method"[Mesh]) OR (clinical trial[pt]) OR ("clinical trials as topic"[Mesh]) OR ("Controlled Clinical Trials as Topic"[Mesh]) OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR ((("placebos"[Mesh]) OR placebo*[tw] OR random*[tw] OR ("research design"[mh:noexp]) OR ("comparative study"[pt]) OR ("evaluation studies as topic"[Mesh]) OR "evaluation studies"[pt] OR ("Drug Evaluation"[Mesh]) OR ("follow-up studies"[Mesh]) OR ("prospective studies"[Mesh]) OR ("multicenter study" [pt]) OR control*[tw] OR prospectiv*[tw] OR volunteer*[tw]) NOT (("animals"[Mesh]) NOT ("humans"[Mesh]))))

Resultados: 367 títulos.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

"Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] AND ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR Xtandi[tiab]) AND (((Economics) OR ("costs and cost analysis") OR (Cost allocation) OR (Cost-benefit analysis) OR (Cost control) OR (Cost savings) OR (Cost of illness) OR (Cost sharing) OR ("deductibles and coinsurance") OR (Medical savings accounts) OR (Health care costs) OR (Direct service costs) OR (Drug costs) OR (Employer health costs) OR (Hospital costs) OR (Health expenditures) OR (Capital expenditures) OR (Value of life) OR (Exp economics, hospital) OR (Exp economics, medical) OR (Economics, nursing) OR (Economics, pharmaceutical) OR (Exp "fees and charges") OR (Exp budgets) OR ((low adj cost).mp.) OR ((high adj cost).mp.) OR ((health?care adj cost\$).mp.) OR ((fiscal or funding or financial or finance).tw.) OR ((cost adj estimate\$).mp.) OR ((cost adj variable).mp.) OR ((unit adj cost\$).mp.) OR ((economic\$ or pharmacoeconomic\$ or price\$ or pricing).tw.)))

Resultados: 23 títulos.

LILACS

▪ **BUSCA SIMPLES**

(mh:"Neoplasias Prostáticas" OR "Tumores da Próstata" OR "Tumores Prostáticos") AND ("enzalutamide" OR "Xtandi")

Resultado: 1 título.

▪ **BUSCA ECONÔMICA**

(mh:"Neoplasias Prostáticas" OR "Tumores da Próstata" OR "Tumores Prostáticos") AND ("enzalutamide" OR "Xtandi") AND (mh:economia OR economía OR economics OR mh:"Custos e Análise de Custo" OR "Costos y Análisis de Costo" OR "Custos e Análise de Custo" OR "Costs and Cost Analysis" OR mh:"Análise Custo-Benefício" OR "Análise Custo-Benefício" OR "Análisis Costo-Beneficio" OR "Cost-Benefit Analysis" OR "Cost Effectiveness" OR "Cost-Benefit Data" OR "Costo Efectividad" OR "Datos de Costo-Beneficio" OR "Custo-Efetividade" OR "Dados de Custo-Benefício" OR mh:"Controle de Custos" OR "Controle de Custos" OR "Control de Custos" OR "Cost Control" OR "Cost Containment" OR "Contenção de Custos" OR "Contención de Costos" OR mh:"Redução de Custos" OR "Redução de Custos" OR "Ahorro de Custo" OR "Cost Savings" OR mh:"Efeitos Psicossociais da Doença" OR "Costo de Enfermedad" OR "Cost of Illness" OR "Burden of Illness" OR "Burden of Disease" OR "Burden of Diseases" OR "Disease Costs" OR "Ônus da Doença" OR "Carga da Doença" OR "Carga das Doenças" OR "Fardo da Doença" OR "Fardos Relativos à Doença" OR "Custos da Doença" OR "Custo da Doença para o Paciente" OR "Peso da Doença" OR mh:"Custo Compartilhado de Seguro" OR "Custo Compartilhado de Seguro" OR "Seguro de Custos Compartidos" OR "Cost Sharing" OR mh:"Dedutíveis e Cosseguros" OR "Deducibles y Coseguros" OR "Deductibles and Coinsurance" OR Coinsurance OR Cosseguros

OR Coseguro OR mh:"Poupança para Cobertura de Despesas Médicas" OR "Ahorros Médicos" OR "Medical Savings Accounts" OR mh:"Custos de Cuidados de Saúde" OR "Costos de la Atención en Salud" OR "Health Care Costs" OR "Medical Care Costs" OR "Treatment Costs" OR "Custos de Cuidados Médicos" OR "Custos de Tratamiento" OR "Costos de la Atención Médica" OR "Costos del Tratamiento" OR mh:"Custos Diretos de Serviços" OR "Costos Directos de Servicios" OR "Direct Service Costs" OR mh:"Custos de Medicamentos" OR "Costos en Drogas" OR "Drug Costs" OR "Custos de Medicamentos" OR mh:"Custos de Saúde para o Empregador" OR "Costos de Salud para el Patrón" OR "Employer Health Costs" OR mh:"Custos Hospitalares" OR "Costos de Hospital" OR "Hospital Costs" OR "Custos Hospitalares" OR mh:"Gastos em Saúde" OR "Gastos en Salud" OR "Health Expenditures" OR Gastos OR mh:"Gastos de Capital" OR "Capital Expenditures" OR "Gastos de Capital" OR mh:"valor da vida" OR "Valor de la Vida" OR "Value of Life" OR "Economic Value of Life" OR "Valor Econômico da Vida" OR "Avaliação Econômica da Vida" OR "Evaluación Económica de la Vida" OR "Valor Económico de la Vida" OR "Valoración Económica de la Vida" OR mh:"Economia da Enfermagem" OR "Economía de la Enfermería" OR "Nursing Economics" OR mh:Farmacoeconomia OR Farmacoeconomia OR "Economía Farmacéutica" OR "Pharmaceutical Economics" OR Pharmacoeconomics OR "Economia em Farmácia" OR "Economia da Farmácia" OR "Economia da Farmacologia" OR "Economia Farmacêutica" OR Farmacoeconomía OR mh:"Honorários e Preços" OR "Honorarios y Precios" OR "Fees and Charges" OR charges OR price\$ OR preço OR preços OR Cobros OR Custos OR Custo OR cargos OR mh:Orçamentos OR Orçamento OR Presupuestos OR Budgets OR "Budgetary Control" OR "Controle Orçamentário" OR "Control Presupuestario"))

Resultado: 0 títulos.

CRD

▪ BUSCA SIMPLES

(Prostatic Neoplasms) AND (enzalutamide OR Xtandi)

Resultados: 9 títulos.

COCHRANE

▪ BUSCA SIMPLES

(Prostatic Neoplasms OR Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant) AND (enzalutamide OR Xtandi)

Resultados: 0 títulos (revisões completas).

• Critérios de inclusão dos artigos:

Foram incluídos artigos completos que atendessem às seguintes características:

- Metanálises, revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados (ECR) e avaliações econômicas;
- Envolvendo pacientes que apresentam câncer de próstata não metastático resistente à castração em uso de XTANDI® (enzalutamida);
- Sem restrições de comparadores ou desfechos, incluindo avaliações de eficácia e segurança e avaliações econômicas.

• Critério de exclusão de artigos:

Alguns critérios de exclusão foram estabelecidos: registros de ensaios controlados em andamento, revisões narrativas, relatos ou séries de casos, estudos observacionais, estudos que incluíssem outras intervenções, estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos (com modelos animais), estudos fase I, estudos de farmacocinética e farmacodinâmica e estudos sem grupo comparador.

5.2 Critérios de qualidade

O proponente relatou que dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e selecionaram os estudos para inclusão na revisão. Planejou-se, inicialmente, que, nos casos em que não houvesse consenso, um terceiro revisor seria consultado sobre a elegibilidade e ficaria responsável pela decisão final.

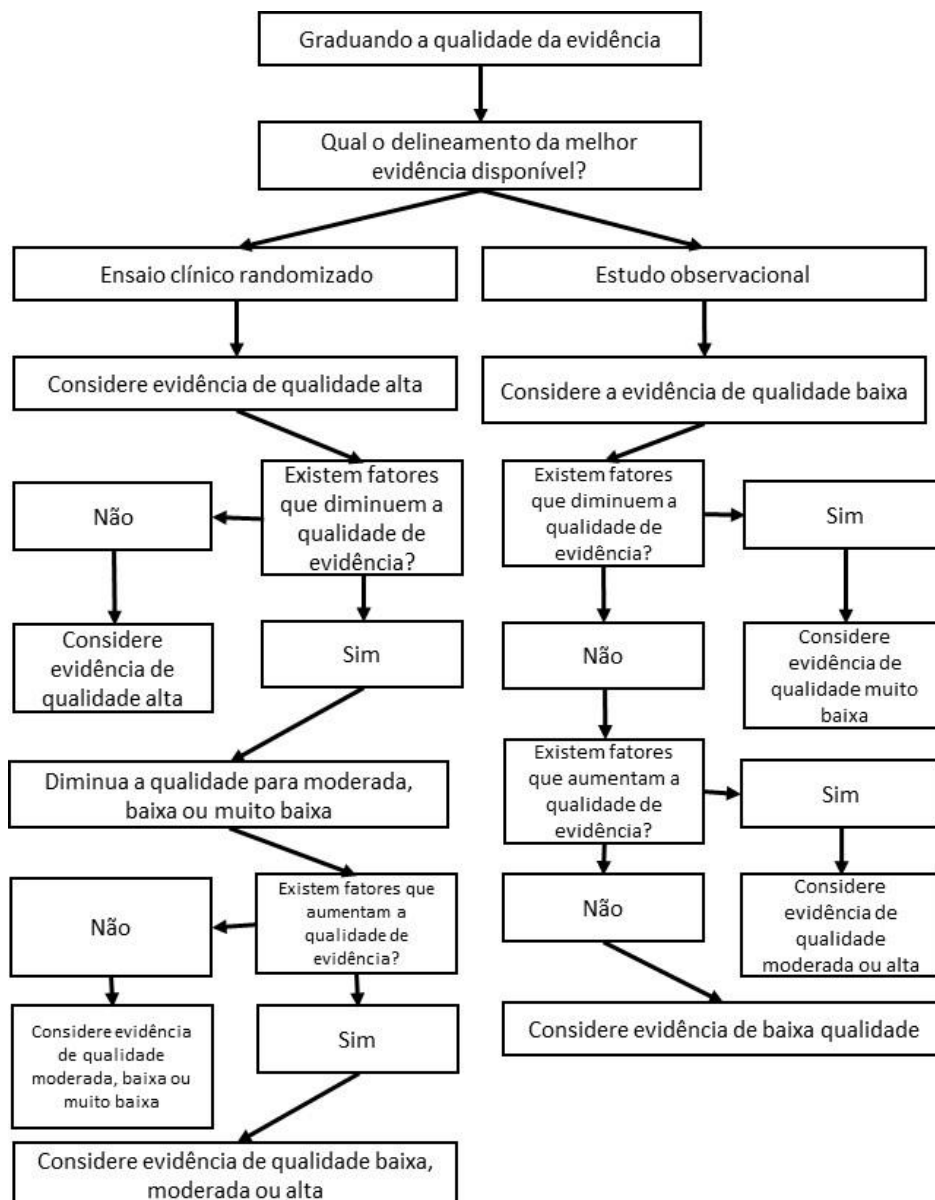
5.2.1 Avaliação crítica

De acordo com as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014), os estudos incluídos na revisão foram analisados pelo proponente de acordo com cada questionário recomendado para cada tipo de estudo, permitindo a avaliação sistemática da força da evidência, principalmente na identificação de potenciais vieses e seus impactos na conclusão do estudo.

5.2.2. Qualidade da evidência

Ainda segundo as Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014), sugere-se a ponderação de outros aspectos que podem aumentar ou diminuir a qualidade da evidência sobre o efeito de uma intervenção para um desfecho. O processo de graduação da qualidade da evidência utilizada pelo proponente seguiu o fluxograma descrito abaixo:

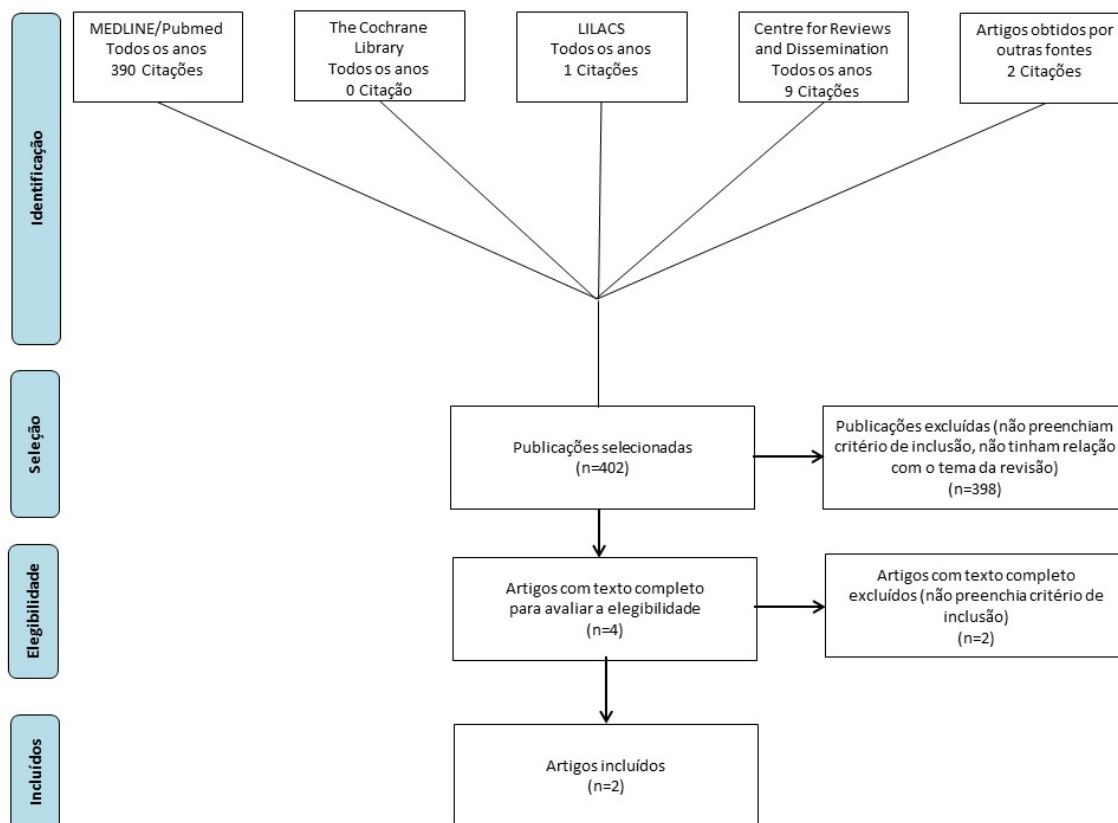
FIGURA 6. FLUXOGRAMA PARA A ELABORAÇÃO DA QUALIDADE DE EVIDÊNCIA. FONTE: MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014.



5.2.3. Seleção dos artigos

Após a realização da busca nas bases de dados, 402 títulos (incluindo duplicatas) foram localizados. Aplicados os critérios de elegibilidade, dois revisores selecionaram quatro estudos para leitura na íntegra. Desses, dois estudos foram selecionados e incluídos nesta revisão.

FIGURA 7. FLUXOGRAMA DE SELEÇÃO APRESENTADO PELOS PROPONENTES.



5.3. Resultados

5.3.1. Características dos estudos incluídos pelo proponente

Os estudos incluídos pelo proponente estão reportados na **Tabela 4**. O proponente apresentou um texto amplo e bem completo sobre os resultados apresentados nos estudos Hussain *et al.* (HUSSAIN *et al.*, 2018) e Penson *et al.* (PENSON *et al.*, 2016). De forma geral, foram relatados o desenho do estudo, o perfil das pacientes e os principais desfechos de eficácia e

segurança. De uma forma comparativa, as informações mais relevantes dos estudos incluídos estão presentes no resumo dos resultados feito pelos autores.

TABELA 4. ESTUDOS INCLUÍDOS PARA ANÁLISE PELO PROPONENTE

Autores	Publicação	Ano
Hussain et al. (HUSSAIN et al., 2018)	<i>The New England Journal of Medicine</i>	2018
Penson et al. (PENSON et al., 2016)	<i>Journal of Clinical Oncology</i>	2016

Estudo PROSPER -(HUSSAIN et al., 2018)

Hussain *et al.*, 2018 (HUSSAIN et al., 2018), realizaram um estudo clínico randomizado, multicêntrico, controlado por placebo, duplo-cego de fase III com o objetivo de avaliar se o tratamento com enzalutamida seria capaz de atrasar o desenvolvimento de metástase ou morte em homens com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Foram incluídos 1401 pacientes dos quais 933 receberam tratamento com enzalutamida e 468 receberam placebo. Os grupos de estudo apresentaram características basais equilibradas. A duração mediana dos regimes do estudo foram 18,4 meses e 11,1 meses para o grupo enzalutamida e para o grupo placebo, respectivamente. Até o momento de corte dos dados, 810 pacientes ainda recebiam o tratamento em estudo, sendo 634 no grupo enzalutamida e 176 no grupo placebo.

O desfecho primário considerado no estudo foi sobrevida livre de metástase (SLM). Os desfechos secundários foram tempo até progressão do PSA, taxa de resposta do PSA (com base em diminuição a partir do basal de $\geq 50\%$), tempo até o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente, qualidade de vida, sobrevida global e segurança.

Estudo STRIVE- (PENSON et al., 2016)

(PENSON et al., 2016), desenvolveram um estudo clínico randomizado, de fase II, multicêntrico, duplo-cego que comparou a enzalutamida com bicalutamida em homens com câncer de próstata resistente à castração não metastático. Neste estudo também foram incluídos pacientes com câncer resistente à castração metastático, contudo para fins deste dossiê, apenas os dados sobre os pacientes não metastáticos serão considerados. Foram randomizados 139 pacientes em uma proporção de 1:1 para receber enzalutamida (160 mg por dia, na forma de quatro cápsulas com 40 mg cada e mais uma de placebo) + terapia de privação androgênica (ADT) ou bicalutamida (50 mg

por dia, na forma de uma cápsula e mais quatro de placebo) + ADT. A randomização foi estratificada pelo estadiamento da doença (M0/N0, M0/N1 ou M1). O desfecho primário foi sobrevida livre de progressão (SLP). Os desfechos secundários principais foram: tempo para progressão do PSA e resposta do PSA \geq 50%.

Os estudos incluídos na revisão foram analisados pelo proponente com base em parâmetros de qualidade conforme descrito na **Tabela 5** abaixo, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014).

Tabela 5. Formulário de avaliação de qualidade de estudos clínicos randomizados.

Parâmetros	Estudo PROSPER	Estudo STRIVE
1. O estudo aborda uma questão pertinente e claramente definida?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
2. A distribuição dos sujeitos de pesquisa nos grupos foi randomizada?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
3. Houve sigilo da alocação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
4. Participantes e investigadores foram mantidos "cegos" quanto à alocação do tratamento	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
5. Os grupos de tratamento e de controle eram semelhantes (características basais) no início do estudo?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
6. A única diferença entre os dois grupos foi o tratamento sob investigação?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
7. Todos os resultados relevantes clinicamente foram mensurados de forma padronizada, validada e confiável?	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação	(X) Sim () Não () Sem informações que permitam avaliação
8. Qual o percentual de indivíduos ou grupos recrutados para o estudo, em cada braço/grupo de tratamento, que desistiram antes que o estudo fosse concluído?	Não informado	Enzalutamida: 5,6% Bicalutamida: 3,0%
9. Todos os sujeitos foram analisados	(X) Sim	(X) Sim

Parâmetros	Estudo PROSPER	Estudo STRIVE
nos grupos para os quais foram alocados inicialmente (avaliação por intenção de tratar – ITT).	() Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	() Não () Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica
10. Quando o estudo é realizado em mais de um local	() Sim () Não	() Sim () Não
Em caso de estudos multicêntricos, os resultados foram comparáveis para todos os centros de pesquisa?	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica	(X) Sem informações que permitam avaliação () Não se aplica

ND: não disponível; Fonte: SIGN – < <http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html> (SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN), 2014)

O proponente fez a classificação da qualidade da evidência por desfecho, conforme detalhado na **tabela 6** abaixo:

TABELA 6. CLASSIFICAÇÃO DA QUALIDADE DA EVIDÊNCIA PELO PROPONENTE

Desfecho	Classificação
Sobrevida livre de metástase	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida livre de progressão	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo para progressão do PSA	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Taxa de resposta do PSA	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Tempo até primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Qualidade de vida relacionada à saúde	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa
Sobrevida global	() Alta (x) Moderada () Baixa () Muito baixa
Segurança	(x) Alta () Moderada () Baixa () Muito baixa

5.4. Avaliação crítica da demanda

A proposta consiste na inclusão do enzalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. O proponente apresenta uma boa contextualização do problema e descreve os tratamentos recomendados atualmente no Brasil, dispostos nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL), 2016) e em diretrizes internacionais, como as da ASCO e NCCN (NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN), 2018).

A seguir, os pareceristas detalham a análise crítica do PTC apresentado.

Pergunta PICO proposta:

Embora tenha apresentado pergunta estruturada de acordo com o acrônimo PICO, o proponente poderia ter definido o termo “eficácia”, citando todos os desfechos que são clinicamente relevantes em oncologia que poderiam ter sido considerados, como por exemplo: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, taxas de resposta etc. No tipo de estudo, o proponente alocou “meta-análise” como um desenho de estudo, porém este é um método estatístico capaz de agrupar dados em estudos em revisões sistemáticas e não deve ser considerada como desenho de estudo (BAKER et al., 2009). Outro fato a se levar em consideração é que o proponente não justificou o porquê de ter realizado uma busca específica para avaliações econômicas e, ao final, agrupou os resultados das duas buscas, sem explicitar na metodologia. Partindo do pressuposto de que há a necessidade de uma análise econômica que respalde a ampliação ao rol da ANS, não seria necessária a realização de uma revisão sobre análises econômicas previamente publicadas. Isso se justifica, pois os estudos econômicos têm baixa validade externa, não sendo adequado extrapolar dados de análises econômicas realizadas em contextos diferentes.

Deste modo, refizemos a pergunta incluindo os *resultados* de interesse:

Em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel, a enzalutamida é eficaz (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida), segura e custo-efetiva comparada a placebo, bicalutamida ou outra terapia hormonal secundária indicada para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração, atualmente disponível no contexto da Saúde Suplementar?

P: pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração

I: enzalutamida

C: Placebo, bicalutamida ou outra terapia hormonal secundária indicada para o tratamento de câncer de próstata não metastático resistente à castração, atualmente disponível no contexto da Saúde Suplementar.

O: eficácia (sobrevida global, sobrevida livre de progressão e qualidade de vida), segurança e custo-efetividade.

Estratégia de busca:

O proponente realizou a busca em quatro bases de dados. Segundo o proponente, buscas foram realizadas no Google® e em outras fontes. Entretanto, não foi fornecida a estratégia de busca (combinação de termos gerais utilizados, pois o Google não é reprodutível devido ao algoritmo de

busca diferenciado) do Google® e nem informações adicionais sobre as outras fontes. Deste modo, foram analisadas apenas as buscas nas bases de dados anteriormente citadas.

Nas bases de dados PubMed, Cochrane e CRD foram utilizados os termos MeSH correspondentes a cada elemento PICO considerado. Não foram realizadas buscas na base de dados EMBASE. Em cada uma das bases foram realizadas duas buscas, uma denominada “simples”, para avaliação de eficácia e segurança do enzalutamida e uma “econômica”, para inclusão dos estudos de custo-efetividade. Na busca “simples”, a estratégia contemplou apenas os elementos P e I, de modo que a inclusão dos comparadores e dos desfechos não restringiria os resultados localizados. Na busca “econômica”, a estratégia incluiu os elementos P, I e O. Entretanto, considerando o modo como a primeira busca foi realizada, a inclusão da custo-efetividade seria desnecessária, pois a estratégia inicial teria retornado este tipo de estudo.

O proponente não forneceu a data exata em que as buscas nas bases de dados foram realizadas, informando apenas o mês e o ano. Deste modo, considerou-se que a busca foi realizada no dia 30 de julho de 2019 para a reprodução da mesma. Houve conflito entre os números de referências encontradas pelo proponente na Medline e quando a busca foi reproduzida para este relatório. Essa diferença pode ser explicada devido ao período da realização da busca.

O proponente relata que a seleção dos estudos se deu por meio de avaliação em dupla independente, com a resolução de conflitos por meio de um terceiro revisor. Os critérios de seleção foram explicitados e pertinentes para que a resposta à pergunta fosse obtida. Foram consideradas somente revisões sistemáticas com e sem meta-análise, ensaios clínicos e avaliações econômicas que avaliaram eficácia, segurança, razão de custo-efetividade ou custo-utilidade incremental e utilização de recursos em saúde associados ao uso do enzalutamida.

Após a triagem de títulos e resumos, o proponente selecionou 4 estudos para leitura do texto completo, restando dois estudos para inclusão (**Quadro 9**).

Quadro 9. Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente.

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos – Motivo
Hussain et al.(HUSSAIN et al., 2018)	X	
Penson et al.(PENSON et al., 2016)	X	

Em verificação de concordância com os estudos excluídos pelo proponente, os pareceristas concordaram com a exclusão conforme exposto no **Quadro 10**:

Quadro 10. Lista dos estudos excluídos da estratégia de busca apresentada pelo proponente

Autor/ ano	Justificativa Proponentes	Justificativa Pareceristas
Attard <i>et al.</i> ,	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014)	Não se enquadra nos critérios de inclusão
Attard <i>et al.</i> ,	Mídia não recomendada (pôster) pela Diretriz Metodológica para Elaboração de Pareceres Técnico-Científico do Ministério da Saúde. (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014)	Não se enquadra nos critérios de inclusão

Além dos estudos apresentados pelo proponente, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de localizar evidências complementares sobre o tema. A estratégia de busca realizada foi baseada nos critérios estabelecidos no novo PICO. Entretanto, assim como nas realizadas pelo proponente, as estratégias de busca contemplaram apenas os elementos P e I da pergunta PICO. Esta estratégia é mais abrangente e reduz as chances de perda de estudos relevantes. Ademais, incluiu-se busca na base de dados Embase, dada a sua importância em se tratando da literatura na área de biomedicina e farmacologia. A estratégia de busca está descrita no **Quadro 11**.

Quadro 11. Estratégia de busca nas bases de dados PubMed, Cochrane, LILACS e CRD realizada pelos pareceristas.

Base de dados	Estratégia de busca e data	Resultados
PUBMED	"Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant"[Mesh] AND ("MDV 3100"[Supplementary Concept] OR MDV3100[tiab] OR MDV-3100[tiab] OR enzalutamide[tiab] OR Xtandi[tiab]) Data da busca: 06/07/2020	906
Cochrane	MeSH descriptor: ([Prostatic Neoplasms] this term only or (Prostatic Neoplasms, Castration-Resistant): ti, ab, kw OR (prostatic cancer)	RS: 2 Trials: 610

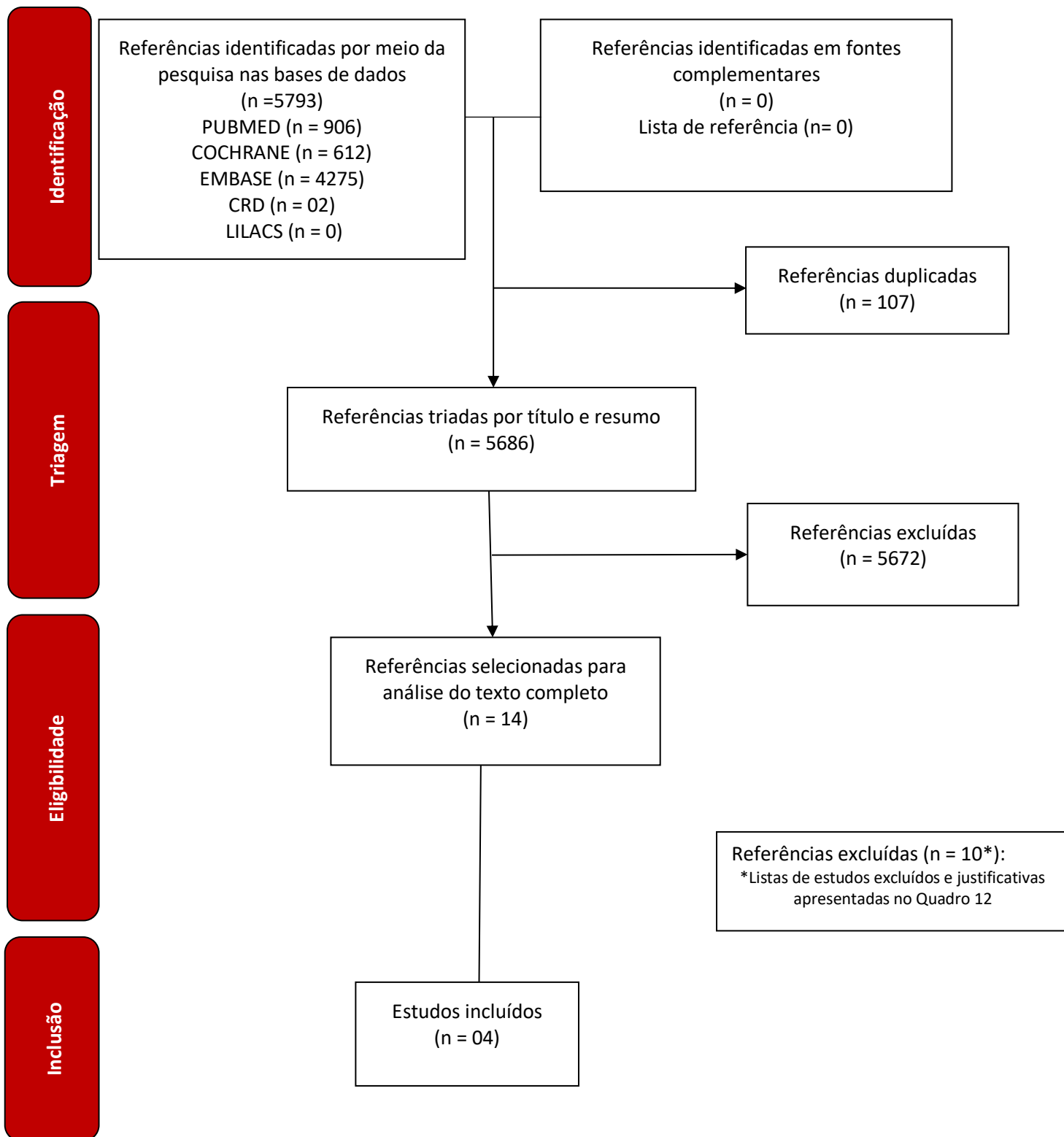
	AND ((enzalutamide): ti, ab, kw OR (OR Xtandi)): ti, ab, kw) Data da busca: 06/07/2020	
Embase	'castration resistant prostate cancer'/exp OR 'castration resistant prostate cancer' OR 'castrate resistant prostate cancer' OR 'castration-resistant pc' OR 'castration-resistant pca' OR 'prostatic neoplasms, castration-resistant') AND [embase]/lim AND 'enzalutamida'/exp OR 'xtandi') AND [embase]/lim Data da busca: 06/07/2020	4.275
Lilacs	((“Neoplasias Prostáticas” [Descritor de Assunto] OR(Tumores da Próstata or Tumores Prostáticos) [Palavras])) AND (enzalutamida OR "Xtandi") [Palavras] Data da busca: 06/07/2020	0
Centre for Reviews and Dissemination	(Prostatic Neoplasms OR prostatic neoplasms OR prostatic cancer) AND (enzalutamide OR Xtandi) Data da busca: 06/07/2020	2
Total:		5793

RS: Revisão Sistemática

Com base nos mesmos critérios de inclusão adotados pelo proponente, três estudos adicionais foram incluídos neste relatório. O fluxograma de seleção dos estudos pode ser visto na **Figura 8** e a lista de estudos excluídos está presente no **Quadro 12**.

Nota do parecerista após atualização da busca: A reestruturação e reprodução das buscas nesse presente relatório altera o resultado de seleção dos estudos, com o acréscimo de duas novas referências publicadas após o período de submissão dos proponentes. Dessa forma, não é uma penalização ao relatório feito pelo proponente, no entanto, existem novas evidências provenientes da continuação do estudo PROSPER (Sobrevida Global – SG e Qualidade de vida)(STERNBERG et al., 2020).

FIGURA 8. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



Quadro 12. Lista dos estudos excluídos das novas estratégias de busca propostas.

Autor/ ano	Estudo	Justificativa
Tombal et al., 2018(TOMBAL et al., 2018)	Prolonged urinary and bowel symptom control in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with enzalutamide: results from the PROSPER study	Pôster apresentado em congresso
Assoun, et al., 2017(S. et al., 2017)	Antitumor activity of abiraterone, enzalutamide, and docetaxel following treatment with diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer	A população do estudo não se enquadra nos critérios de inclusão deste parecer.
Fizazi et al., 2014(FIZAZI et al., 2014)	Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: results from the randomised, phase 3 AFFIRM trial	A população do estudo não se enquadra nos critérios de inclusão deste parecer.
Armstrong et al., 2019(ARMSTRONG et al., 2019)	ARCHES: A Randomised, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men	A população do estudo não se enquadra nos critérios de inclusão deste parecer
Hird et al., 2020(HIRD et al., 2020)	A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer	Não foram realizadas análises individuais para os medicamentos incluídos no estudo.
Moussa et al., 2020(MOUSSA et al., 2020)	Pharmacotherapeutic strategies for castrate-resistant prostate cancer	Estudo de opinião de <i>expert</i>
Chowdhury et al., 2020(CHOWDHURY et al., 2020a)	Matching- Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Análise <i>post-hoc</i>

Autor/ ano	Estudo	Justificativa
Chowdhury et al., 2020(CHOWDHURY et al., 2020b)	Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide with ADT in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	Análise <i>post-hoc</i>
Di Nunno et al., 2019(DI NUNNO et al., 2019)	New Hormonal Agents in Patients with Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes	As análises foram realizadas com dados agregados
Roviello et al., 2019(ROVIELLO et al., 2020)	Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials	Estudo mostra apenas meta-análise de ECR e não uma revisão sistemática. Dessa forma, não é possível saber os critérios de elegibilidade, o modelo de seleção, como os dados foram extraídos e se tem qualidade.

5.5. Resultados dos estudos adicionais incluídos

O **Anexo 1** descreve as principais características dos estudos adicionais incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1) autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados (nome genérico); (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade metodológica (RoB); e (7) Limitações.

5.5.1. Avaliação crítica dos estudos incluídos pelo proponente

Dois estudos (HUSSAIN et al., 2018; PENSON et al., 2016) foram incluídos na revisão pelo proponente. A avaliação crítica foi feita pelo proponente com base em parâmetros de qualidade conforme as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos do Ministério da Saúde (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA-TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA, 2014). Entretanto, não foi realizada nenhuma discussão a respeito do racional para cada item, o que descaracteriza o propósito da avaliação crítica.

Foi apresentada uma avaliação de níveis de evidência segundo a *classificação OXFORD CENTER FOR EVIDENCE-BASED MEDICINE*. O proponente apresentou a qualidade global da evidência para cada desfecho. Entretanto, mais uma vez, não foram apresentadas as razões que levaram ao resultado obtido. Deste modo, não se sabe em quais aspectos a avaliação foi penalizada e se isso ocorreu adequadamente.

5.5.2. Resultados dos principais desfechos dos estudos incluídos:

Sobrevida Global

Enzalutamida vs. placebo

No estudo de Hussain e colaboradores (HUSSAIN et al., 2018) a primeira análise interina da SG mostrou que 11% e 13% dos pacientes tratados com enzalutamida (n=103) e placebo (n=62) foram a óbito, respectivamente. A mediana da SG não foi alcançada para ambos os grupos.

Sobrevida Livre de Progressão

Enzalutamida vs. placebo

No estudo de Hussain e colaboradores (HUSSAIN et al., 2018), entre os pacientes com doença não metastática resistente à castração, a SLP mediana não foi alcançada pelos pacientes do grupo enzalutamida, enquanto os pacientes do grupo bicalutamida apresentaram SLP mediana de 8,6 meses (HR: 0,24 [IC 95%: 0,14-0,42]; $p < 0,001$). O uso de enzalutamida também foi associado a uma redução de 76% no risco de progressão radiográfica ou morte quando comparado ao uso de bicalutamida (HR: 0,24 [IC 95% 0,10-0,56]; $p < 0,001$).

Sobrevida Livre de Metástase

Enzalutamida vs. placebo

Os resultados do estudo de (HUSSAIN et al., 2018) mostraram que a SLM mediana foi de 36,6 meses para os pacientes tratados com enzalutamida e 14,7 meses para aqueles do grupo placebo, com uma mediana de seguimento 18,5 meses e 15,1 meses respectivamente. O tratamento com enzalutamida resultou em redução do risco de progressão radiográfica (ocorrência de metástase) ou morte de 71% quando comparado ao placebo (*hazard ratio* [HR]: 0,29 [IC95% 0,24-0,35]; $p < 0,001$). Dentre os 219 pacientes do grupo enzalutamida que vivenciaram evento de desfecho primário (morte ou metástase), 187 (85%) tiveram progressão radiográfica e 32 (15%) foram a óbito sem progressão radiográfica. Dos 228 pacientes do grupo placebo, 224 (98%) tiveram progressão radiográfica e 4 (2%) morreram sem progressão radiográfica. Dos 32 óbitos sem progressão radiográfica observados no grupo enzalutamida, dois foram considerados relacionados ao medicamento em estudo, segundo o investigador. A idade mediana dos pacientes que morreram sem progressão radiográfica foi de 80 anos no grupo enzalutamida e 81 anos no grupo placebo.

No estudo de Tombal e colaboradores (TOMBAL et al., 2019) os resultados mostraram que pacientes com câncer de próstata não metastático e resistente à castração que receberam enzalutamida tiveram uma maior sobrevida livre de metástase do que aqueles que receberam placebo, mantendo baixos níveis de dor (HR: 0,75; IC 95%: 0,57 a 0,97; $p: 0,028$).

Qualidade de vida e funcionalidade:

Enzalutamida vs. placebo

Os resultados do estudo de (HUSSAIN et al., 2018) mostram que o tempo mediano até a deterioração do escore no FACT-P foi o mesmo para os dois grupos. Como a maioria desses pacientes

é assintomática, este dado indica que a adição da enzalutamida não teve impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes tratados

No estudo de Tombal e colaboradores (TOMBAL et al., 2019) os resultados mostraram que pacientes com câncer de próstata não metastático e resistente à castração que receberam enzalutamida apresentaram melhor carga de sintomas de câncer de próstata (HR= 0,58; IC95% 0,46 a 0,72; $p < 0,0001$) e alta qualidade de vida relacionada à saúde (HR: 0,83; IC 95%: 0,69 a 0,99; $p = 0,037$). A enzalutamida mostrou um benefício clínico, retardando a progressão da dor (mediana 33,15 meses; HR: 1,29; IC 95% 1,02 a 1,63; $p: 0,035$) em comparação com o placebo.

Enzalutamida vs. bicalutamida

No estudo de Penson e colaboradores (PENSON et al., 2016) os resultados mediana do tempo para declínio do escore global FACT-P foram de 8,4 meses com enzalutamida versus 8,3 meses com bicalutamida (HR: 0,91; IC 95%: 0,70-1,19; $p = 0,49$).

Tempo mediano para o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente

Enzalutamida vs. placebo

No estudo de Hussain e colaboradores (HUSSAIN et al., 2018) o tempo mediano para o primeiro uso de terapia antineoplásica subsequente foi de 39,6 meses enzalutamida e de 17,7 meses no grupo placebo; HR: 0,21 [IC95% 0,17-0,26]; $p < 0,001$

Tempo de progressão do PSA:

Enzalutamida vs. placebo

No estudo de Hussain e colaboradores (HUSSAIN et al., 2018) a enzalutamida foi significativamente superior ao placebo para os desfechos de tempo mediano para a progressão do PSA (enzalutamida: 37,2 meses; placebo: 3,9 meses; HR: 0,07 [IC95% 0,05-0,08]; $p < 0,001$)

Enzalutamida vs Bicalutamida

No estudo de Penson e colaboradores (PENSON et al., 2016) o tempo mediano para progressão do PSA não foi alcançado pelo grupo enzalutamida, mas foi de 11,1 meses para o grupo bicalutamida (HR: 0,18 [IC 95%: 0,10-0,34]; $p < 0,001$). Para a resposta do PSA, o declínio confirmado

$\geq 50\%$ e $\geq 90\%$, em relação ao basal, foi significativamente maior para os pacientes tratados com enzalutamida que para aqueles tratados com bicalutamida ($p < 0,001$).

Eventos adversos:

Enzalutamida vs. placebo

No estudo de Hussain e colaboradores os eventos adversos de grau maior ou igual a três foram mais reportados por pacientes em tratamento com enzalutamida que naqueles tratados com placebo (31% versus 23%, respectivamente). A descontinuação por ocorrência de EAs também foi mais frequente no grupo enzalutamida (9%) do que nos pacientes do grupo placebo (6%). O EA de qualquer grau mais comum nos pacientes tratados com enzalutamida foi a fadiga, reportada em 33% dos pacientes. Os EAs de interesse especial que ocorreram com maior frequência neste grupo que no placebo foram hipertensão (12% versus 5%), eventos cardiovasculares maiores (5% versus 3%) e transtornos mentais (5% versus 2%). Três pacientes do grupo enzalutamida apresentaram convulsões, todas consideradas sérias e relacionadas ao tratamento. Estes eventos ocorreram em até 180 dias depois do início do tratamento. Os EAs mais comuns que levaram à morte foram os eventos cardíacos (enzalutamida e placebo: 1% cada). No grupo enzalutamida, infarto agudo do miocárdio ocorreu em seis pacientes, enquanto falência cardíaca, parada cardiorrespiratória e arritmia ventricular ocorreram em um paciente, cada. No grupo placebo, parada cardiorrespiratória e falência ventricular esquerda ocorreram em um paciente, cada. O motivo mais comum para a descontinuação foi a progressão da doença no grupo enzalutamida (288 de 552 pacientes; 31% do total de pacientes designados para enzalutamida) e no grupo placebo (247 de 465; 53%) e os eventos adversos foram o motivo mais comum no grupo cruzado (10 de 17; 59%).

Enzalutamida vs Bicalutamida

No estudo de Penson e colaboradores, eventos de segurança não foram descritos de forma segmentada. De acordo com os resultados, EA sérios, EA grau ≥ 3 e EA que resultaram em óbito foram reportados em taxas similares entre os grupos de tratamento. Entre os EA mais comuns, os que foram mais frequentemente reportados com enzalutamida incluíram fadiga, dor nas costas, fogachos, quedas, hipertensão, tontura e redução do apetite. Para bicalutamida observou-se em maior proporção: constipação, diarreia, anemia e infecção do trato urinário.

5.5.3. Avaliação da Qualidade metodológica

Devido à ausência de uma discussão apropriada a respeito dos itens de avaliação dos estudos incluídos pelo proponente, todos os estudos foram avaliados, quanto ao rigor metodológico, por meio da ferramenta *Risk of Bias Tool* 2.0 da Cochrane (HIGGINS et al., 2019). O item mais frequentemente comprometido foi o relato seletivo de desfechos. No geral, os estudos apresentaram risco de viés incerto (**ANEXO 2**).

5.5.4. Avaliação da Qualidade da evidência

A qualidade da evidência dos estudos incluídos variou de baixa (para comparação enzalutamida *versus* bicalutamida) a moderada (para comparação enzalutamida *versus* placebo). Nos **ANEXOS 6 e 7** está disposta a graduação da qualidade da evidência, de acordo com os Critérios GRADE para essas comparações.

5.5.5. Avaliação da revisão sistemática submetida pelo proponente

Conforme recomendação da ANS, avaliamos a qualidade do relato da revisão sistemática submetida pelo proponente. De acordo com a ferramenta de avaliação para pareceres técnico-científicos, identificamos alguns pontos com algum tipo de inconsistência:

- Conflitos de interesse não foram mencionados ou justificados;
- Não apresenta resumo executivo;
- A estratégia de busca está relatada por mês, mas não por dia (pouca reprodutibilidade);
- Não incluiu todos os estudos relevantes;
- Classificação parcial do risco de viés;
- Não existe recomendação clara no relatório;
- Não relata ações futuras; e
- Não atrela a evidência a sua utilização na prática clínica.

5.6. Avaliação econômica em saúde (AES)

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade por análise particionada, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS, com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar.

Foram considerados pelos proponentes 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. 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.

A intervenção avaliada foi a enzalutamida 160 mg uma vez ao dia, como terapia adicional à ADT, conforme praticado no estudo PROSPER(HUSSAIN et al., 2018). Nesta análise econômica, o proponente considerou como ADT, o medicamento acetato de goserrelina 10,8 mg por via subcutânea a cada 12 semanas. Segundo o proponente, o comparador foi bicalutamida + ADT. A bicalutamida tem indicação semelhante à da enzalutamida e está disponível no rol da ANS. Trata-se do antiandrogênico mais utilizado na prática e como comparador em estudos clínicos.

O desfecho de efetividade da análise considerou os anos de vida livre de metástase (AVLM) e como desfechos econômicos os custos médicos diretos, incluindo os recursos médicos utilizados diretamente para o tratamento do paciente.

Para a estimativa dos custos e desfechos dos tratamentos, 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.

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 7. 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 a doença.

Tabela 7. Parâmetros utilizados na definição das curvas de SG (Weibull).

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

Os custos de tratamento foram definidos pelo proponente de acordo com as curvas de SLM extraídas do estudo PROSPER(HUSSAIN et al., 2018), 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 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 (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA), 2018). 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). Na tabela 8 estão descritos os custos de aquisição de medicamentos, utilização e posologia.

Tabela 8. 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 gosserrelina	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
Flgrastim	Frasco contendo 300 µg	R\$ 479,84	Medicação concomitante	500.000 UI/kg por 14 dias

O padrão de uso de recursos para estimativa do custo de acompanhamento dos pacientes foi definido de acordo com a opinião de especialistas. 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 *microcusteio* e assumiu um valor de R\$ 20.092. Na tabela 9 estão descritos os custos mensais por tratamento ativo.

Tabela 9. 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%
Custo mensal	R\$ 712,53	R\$ 740,70	R\$ 3.564,65	R\$ 717,94

Os itens de custo utilizados para a administração de medicação oncológica, exames e consultas estão apresentados na tabela 10 e os custos de manejo de eventos adversos estão apresentados na tabela 11.

Tabela 10. 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

Tabela 11. Custo de manejo de eventos adversos.

Evento	Custo por evento	Referência
Anemia	R\$ 3.394,34	(FERNANDES et al., 2011)
Astenia	R\$ 645,18	Microcusteio
Quedas	R\$ 4.024,50	Microcusteio
Fadiga	R\$ 645,18	Microcusteio
Hematúria	R\$ 209,31	Microcusteio
Hipertensão	R\$ 2.950,91	Microcusteio
Evento cardiovascular maior	R\$ 51.964,76	Microcusteio
Pneumonia	R\$ 21.031,27	Microcusteio
Embolia pulmonar	R\$ 12.199,01	Microcusteio
Retenção urinária	R\$ 7.093,98	Microcusteio

O proponente encontrou razões de custo efetividade incremental (RCEI) para enzalutamida em relação a alternativas da mesma linha, conforme **Tabela 12** e **Tabela 13** (reproduzido do proponente). Estes resultados foram avaliados ao longo de um horizonte de tempo de 3 e 10 anos, com ciclos mensais, com uma taxa de desconto de 5% para custos e desfechos.

Tabela 12. 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 13. 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\$ 174.246

Enzalutamida+ ADT	ADT	Incremental
R\$ / ano livre de metástase)		

Os resultados da análise de custo-efetividade, segundo o proponente, sugerem 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). O proponente também realizou uma análise de sensibilidade univariada, assumindo uma variação de $\pm 10\%$ em relação ao seu valor no cenário base. Os parâmetros da análise de sensibilidade estão dispostos na **Tabela 14**.

TABELA 14. 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
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

O proponente também realizou uma análise de sensibilidade probabilística por meio 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 para o desfecho AVLM.

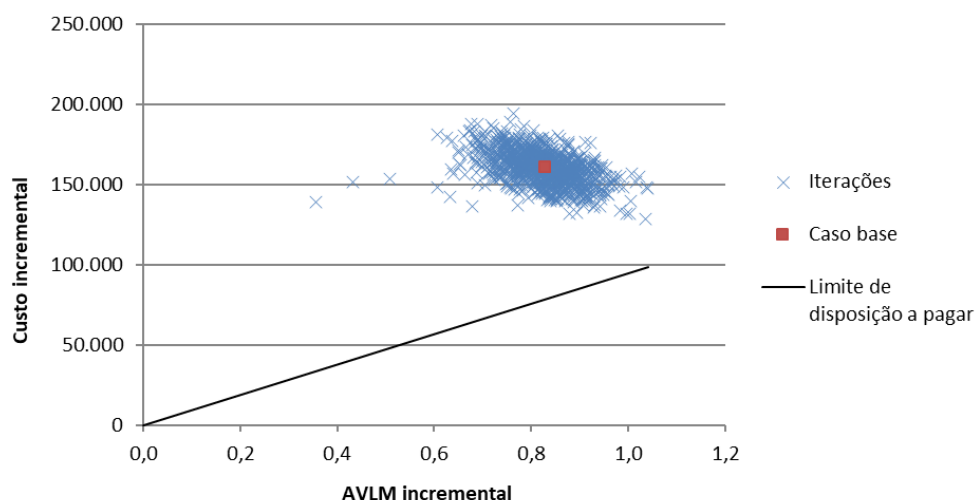


FIGURA 9. RESULTADOS DA ANÁLISE DE SENSIBILIDADE PROBABILÍSTICA – PLANOS DE CUSTO-EFETIVIDADE (HORIZONTE DE TEMPO DE 3 ANOS).

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 três vezes o PIB per capita nacional (aproximadamente R\$ 95 mil), em 2017.

Avaliação crítica da análise econômica:

Seguem abaixo as principais limitações da avaliação econômica submetida pelo proponente:

O modelo de análise empregado pelo proponente, a custo-efetividade por análise particionada, já é a mais utilizada para submissões de ATS em oncologia no Reino Unido. Esse modelo apresenta vantagens e desvantagens quanto aos modelos probabilísticos transicionais, como as coortes simuladas de Markov e as simulações a nível do paciente (microsimulações)(SMARE et al., 2020). Assim como no modelo de Markov, o modelo de sobrevida particionada considera uma coorte teórica que transita entre estados de saúde exclusivos por um período estabelecido. No entanto, utiliza a proporção da coorte em cada estado de transição através de equações paramétricas de sobrevida.

Nesse modelo, as medidas clínicas são modeladas de forma independente. Segundo o proponente, esta abordagem é válida uma vez que os dados partem da mesma fonte, o estudo PROSPER(HUSSAIN et al., 2018), não havendo a necessidade de comparações indiretas. Contudo, neste modelo ao invés de se ter uma estimativa ajustada por fatores prognósticos ou outras variáveis

clínicas, os valores de sobrevida (SLP ou SG) são estimados com base na variação da resposta do próprio índice ao longo do tempo. A suposição de que os resultados de sobrevida modelados são estruturalmente independentes é potencialmente problemática, uma vez que incluem alguns dos mesmos eventos ou os eventos são estruturalmente dependentes.

Quanto aos *inputs* do modelo, o relatório não deixa claro como os parâmetros relacionados à AVLMM foram obtidos a partir dos dados apresentados no estudo PROSPER em artigo científico e resultados postados no *ClinicalTrials.gov*. Mesmo tendo o requerente indicado as referências utilizadas para os dados de sobrevida livre de progressão e sobrevida global, não se sabe ao certo os valores que foram utilizados na avaliação econômica, pois são várias referências e não foi possível fazer suposições.

O modelo apresentado não assumiu interrupção dos tratamentos e nenhuma alteração na dosagem do medicamento. Essa suposição não é realista, uma vez que os pacientes podem ser solicitados a interromper o tratamento ou reduzir a dosagem do medicamento devido a eventos adversos.

Com relação aos custos do tratamento, acredita-se que os custos estão subestimados, uma vez que os valores considerados estão abaixo do valor CMED disponível em janeiro de 2020. Os custos relacionados ao estado pós-progressão para cada uma das intervenções e comparadores, definidos por meio da opinião de especialistas, são incertos.

Apesar de o Brasil não ter definido um limiar de custo-efetividade, alguns estudos desenvolvidos pela Universidade de York (Reino Unido) e pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária – IECS (Argentina) propõem limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda.

Portanto, devido às inconsistências identificadas, os resultados da análise de custo-efetividade podem não refletir adequadamente os custos e as consequências para saúde relacionados ao uso do enzalutamida no tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração sob a perspectiva da ANS.

5.7. Análise de impacto orçamentário (AIO)

A análise do impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo

Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo 5** do presente documento.

O proponente realizou uma análise de impacto orçamentário em que a população elegível foram homens com câncer de próstata não metastático resistentes à castração. A estimativa foi feita considerando o número total de beneficiários de planos de saúde, adultos e do sexo masculino, em junho de 2018, publicado pela ANS (MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS), 2018b). A *incidência* de câncer de próstata foi obtida a partir de dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), que estimou 68.220 novos casos para o ano de 2018 (MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA), 2018). Já os casos de pacientes resistentes a castração (17,8%), (KIRBY; HIRST; CRAWFORD, 2011) com doença não metastática (30%) (NAKABAYASHI et al., 2013) e com alto risco de progressão (definido como tempo de duplicação do PSA \leq 10 meses) (60%), (HERNANDEZ et al., 2015) foram extraídos da literatura.

O cenário de **referência** considerado pelo proponente correspondeu à totalidade dos pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração, que são atualmente tratados com ADT associada à bicalutamida. O cenário **projetado**, pós incorporação de enzalutamida ao *rol* de procedimentos de reembolso obrigatório da ANS para esta indicação, considera um crescimento gradual da participação de mercado do medicamento no Sistema de Saúde Suplementar (SSS). A projeção para os anos de 2020 até 2024 foi obtida por meio da aplicação do crescimento populacional médio (0,6% ao ano), no período, obtido a partir do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE), 2011).

A definição do fluxo de pacientes apresentada pelo proponente está descrita na **Tabela 15**.

TABELA 15. PROJEÇÃO DA POPULAÇÃO ELEGÍVEL À ENZALUTAMIDA NA NOVA INDICAÇÃO SOLICITADA PARA INCORPORAÇÃO.

	2020	2021	2022	2023	2024	Referência
População masculina, adulta, coberta pela saúde suplementar	16.724.770	16.832.304	16.940.530	17.049.452	17.159.074	(MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS), 2018b)
Incidência de câncer de próstata (p/ 100 mil habitantes)	66	66	66	66	66	(MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA

	2020	2021	2022	2023	2024	Referência
						SILVA (INCA), 2018)
Resistente à castração	17,8%	17,8%	17,8%	17,8%	17,8%	(KIRBY; HIRST; CRAWFORD, 2011)
Não metastático	30%	30%	30%	30%	30%	(NAKABAYASHI et al., 2013)
Alto risco	60%	60%	60%	60%	60%	(HERNANDEZ et al., 2015)
População elegível	352	354	357	359	361	Calculado

Os dados apresentados são baseados em projeções internas do proponente tendo como base o crescimento do mercado em outros países com a indicação já aprovada. Na **Tabela 16** estão representadas as participações de mercado do cenário projetado.

TABELA 16. PARTICIPAÇÃO DE MERCADO – CENÁRIO PROJETADO.

	2020	2021	2022	2023	2024
Enzalutamida+ ADT	5,7%	15,9%	25,8%	32,8%	38,5%
Bicalutamida+ ADT	94,3%	84,1%	74,2%	67,2%	61,5%

A análise de impacto orçamentário considerou apenas custos relacionados a aquisição de medicamentos, ou seja, apenas aqueles custos relacionados ao tratamento com enzalutamida (160 mg ao dia) ou bicalutamida (50 mg ao dia) associados ao acetato de goserrelina (10,8 mg a cada 12 semanas), conforme apresentados na **Tabela 17**.

TABELA 17. 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
Acetato de goserrelina	Seringa preenchida contendo 10,8 mg	R\$ 1.793,41	1ª linha não metastático	10,8 mg a cada 12 semanas

A análise não considerou custos relativos à progressão da doença, monitoramento e manejo de eventos adversos. Os pacientes foram tratados continuamente de acordo com o tempo em sobrevida livre de metástase (SLM) extraído do estudo PROSPER(HUSSAIN et al., 2018), conforme a **Tabela 18**.

TABELA 18. TEMPO DE TRATAMENTO APRESENTADO PELO PROPONENTE.

	Enzalutamida+ ADT	ADT
Tempo mediano em SLM	36,6 meses	14,7 meses

O custo mensal de tratamento está apresentado na **Tabela 19**.

TABELA 19. CUSTO MENSAL DE TRATAMENTO APRESENTADO PELO PROPONENTE

	Enzalutamida+ ADT	Bicalutamida + ADT
Custo mensal de tratamento	R\$ 11.486	R\$ 1.476

Os resultados da análise de impacto orçamentário apresentada pelo proponente demonstram um impacto incremental de aproximadamente **R\$ 2,4 milhões** no primeiro ano após a incorporação e um total acumulado, em 5 anos, de aproximadamente **R\$ 117 milhões**. Considerando a integralidade dos beneficiários da ANS (aproximadamente 47 milhões de beneficiários), em junho de 2018, segundo o proponente, o impacto incremental representaria não mais do que R\$ 2,50 a mais por beneficiário de plano de saúde no Brasil. O impacto orçamentário apresentado pelo proponente está disposto na **Tabela 20**.

TABELA 20. Impacto orçamentário apresentado pelo proponente

Cenário	2020	2021	2022	2023	2024	Total
Projetado	8.643.659	21.683.482	39.047.157	59.539.738	82.636.790	211.550.826
Referência (Base)	6.233.533	12.507.146	18.821.095	25.175.641	31.571.045	94.308.460
Incremental	2.410.126	9.176.336	20.226.062	34.364.097	51.065.746	117.242.367
Custo adicional por beneficiário (R\$)	0,05	0,19	0,43	0,73	1,08	2,48

Uma série de limitações agrega incertezas à análise submetida pelos proponentes. Essas limitações envolvem:

- População advinda exclusivamente de parâmetro de incidência, sendo que, num modelo dinâmico, seria importante considerar as saídas (mortes, falhas, abandonos), sob risco de superestimar a população adotada;
- a confiabilidade dos dados utilizados no cálculo da população elegível (estudos com limitações metodológicas e dados baseados em estimativas internacionais)
- Não está claro como as quotas de mercado foram obtidas, já que o proponente não fornece de forma clara a fonte destes dados.
- A análise não considerou custos relativos à progressão da doença, monitoramento e manejo de eventos adversos. Os pacientes foram tratados continuamente de acordo com o tempo em sobrevida livre de metástase (SLM) extraído do estudo PROSPER(HUSSAIN et al., 2018).

Considerando estas limitações, não se pode afirmar que o cálculo do impacto orçamentário apresentado pelo proponente seja uma representação fidedigna das consequências financeiras da incorporação desta tecnologia no arsenal terapêutico da ANS.

AIO recalculado

Nós consideramos que o modelo é pouco claro e provavelmente subestimado, uma vez que o proponente considerou apenas casos novos e os custos de aquisição dos medicamentos. Independente do cenário, o valor da população elegível para cada tratamento não levou em conta todos parâmetros utilizados pelo proponente. Ademais consideramos a prevalência, a incidência e a mortalidade em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Os parâmetros utilizados no modelo de AIO e a população inicial elegível podem ser visualizados nas tabelas a seguir.

Quadro 13. Parâmetros imputados no modelo de AIO

Dado	Valor	Referência
Prevalência de CA de próstata (2018)	59.493	OMS (<i>Cancer today</i>)
Taxa de crescimento populacional de 2018 a 2021	2,4%	IBGE
Taxa de crescimento populacional anual	0,60%	IBGE
Prevalência ajustada (taxa de crescimento) 2021	60.921	Calculado
Incidência de CA de próstata (2020)	30.200	INCA 2020 (radar do Câncer)
Prevalência de CA de próstata não metastático Resistente à castração e alto risco	8%	(LIEDE et al., 2013a)
Mortalidade de CA de próstata	13,3%	Proponente
Resistente à castração	17,8%	Proponente

Não metastático	30%	Proponente
Incidência de CA de próstata não metastático Resistente à castração e alto risco	60%	Proponente
População ANS	24,30%	ANS

População de homens com câncer de próstata-, com base em estimativas de população geral, câncer de próstata geral e prevalências, incidências e mortalidade específicas estão descritos na tabela 21.

Tabela 21 População de homens com câncer de próstata-, com base em estimativas de população geral, câncer de próstata geral e prevalências, incidências e mortalidade específicas

Populacional/ Ano	2021	2022	2023	2024	2025
População de homens com CA de próstata não metastático resistente à castração e alto risco (Brasil)	4.874	4.255	3.715	3.243	2.832
População elegível	1.184	1.034	903	788	688

Para o cálculo do custo de medicamento, calculou-se o número de comprimidos e ampolas necessários a cada mês, com base na posologia indicada em bula e na superfície corpórea média estimada de 1,674 m². O valor então foi multiplicado pelo custo unitário de cada medicamento. As quantidades individuais e custos unitários dos medicamentos para tratamento de câncer de próstata estão dispostas no **Quadro 14** e as quantidades por ciclo e anuais de medicamentos e administrações estão dispostas no **Quadro 15**.

QUADRO 14. Quantidades individuais e custos unitários dos medicamentos para tratamento de câncer de próstata.

Medicamento	Valor (R\$)	Apresentação	Custo por comprimido	Posologia (mg/ m ²)	Posologia média diária	Fonte
Enzalutamida	R\$ 10.738,80	40 mg 120 cp	R\$ 89,49	160 mg	160 mg/ dia	CMED PF 18% (jan. 2020)
Bicalutamida	R\$ 865,80	50mg 30 cp	R\$ 28,86	50mg	50mg/dia	CMED PF 18% (jan. 2020)
Acetato de goserrelina	R\$ 1.793,41	10,8 mg/ampola	—	10,8 mg	10,8 mg a cada 12 semanas	CMED PF 18% (jan. 2020)

Legenda: cp: comprimido

QUADRO 15. Quantidades por ciclo e anuais de medicamentos e administrações.

Tratamento	Duração do ciclo (dias)	Frequência por ciclo	Número de comprimido/ frasco-ampola por ciclo	Número de administrações por ciclo	Ciclos/ ano	Número de comprimido/ frasco-ampola por ano
Enzalutamida	30	Diária	112	1	12	1344
Bicalutamida	30	Diária	30	1	12	360
Acetato de goserrelina	1	a cada 12 semanas	1	1	4	4

Os custos dos eventos adversos foram calculados com base na frequência apresentada pelo proponente no relatório de *análise econômica*. Apenas alguns eventos adversos (e seus respectivos custos) foram reportados pelos proponentes. A proporção de cada evento por medicamento foi multiplicada ao seu respectivo custo e, posteriormente, todos os custos foram somados para a obtenção do custo de eventos adversos gerais por medicamento.

Os custos totais anuais de cada tratamento foram compostos pelos custos dos medicamentos e de sua administração e dos custos de eventos adversos. Os valores estão dispostos no **Quadro 16**.

QUADRO 16. Custos totais dos tratamentos

Medicamento	Custos Medicamento/ Ano (R\$)	Custos Administração Ano (R\$)	Custos Totais (R\$)
Enzalutamida	R\$ 128.865,60	—	R\$ 128.865,60
Bicalutamida	R\$ 10.389,60	—	R\$ 10.389,60
ADT	R\$ 44.049,00	—	R\$ 44.049,00
Enzalutamida + ADT	R\$ 172.914,60	—	R\$ 172.914,60
Bicalutamida + ADT	R\$ 54.438,60	—	R\$ 54.438,60

Nesta nova análise de impacto orçamentário, foram considerados **dois cenários**:

- **primeiro cenário** representa a situação atual (**Base**), em que **não há** enzalutamida entre as opções de tratamento. Neste cenário, foram consideradas as quotas de mercado para o ano de 2020, sem variação em cinco anos;
- **segundo cenário** considera a incorporação e difusão gradual do enzalutamida ao longo dos cinco anos (**alternativo**). Para o segundo cenário, os pareceristas optaram por utilizar as mesmas frações apresentadas pelo proponente. Ressalta-se que um para o medicamento com maior quota, reduziu-se o percentual para que a soma no cenário atual fosse igual a 100%. As frações utilizadas, por medicamento, podem ser vistas no **Quadro 17**.

QUADRO 17. Quotas de mercado por medicamento e por ano utilizadas na AIO.

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025
Enzalutamida + ADT	5,70%	15,90%	25,80%	32,80%	38,50%
Bicalutamida+ ADT	94,30%	84,10%	74,20%	67,20%	61,50%

No **cenário base**, em que o enzalutamida **não está** disponível, o impacto orçamentário em cinco anos seria de **R\$ 196.466.085,94** para a população elegível **beneficiária** de planos de saúde. Já no **cenário alternativo**, com a **introdução** do enzalutamida, o impacto total em 5 anos seria de **R\$ 367.342.795,37** para a população brasileira com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Os valores estão dispostos nos **Quadro 18 e 19**.

QUADRO 18. Impacto orçamentário em cinco anos da introdução do enzalutamida no rol de procedimentos da ANS.

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total/ medicamento/ 5 anos
Enzalutamida+ ADT	R\$ 48.035.501,91	R\$ 116.984.287,59	R\$ 165.726.916,25	R\$ 183.945.903,35	R\$ 188.503.726,01	R\$ 703.196.335,11
Bicalutamida + ADT	R\$ 250.192.596,08	R\$ 194.805.713,23	R\$150.055.712,11	R\$ 118.648.112,32	R\$ 94.800.277,54	R\$ 808.502.411,28
Total	R\$ 298.228.098,00	R\$ 311.790.000,82	R\$ 315.782.628,36	R\$ 302.594.015,67	R\$ 283.304.003,55	R\$ 1.511.698.746,39
Incremento Anual Total		R\$ 13.561.902,82	R\$ 3.992.627,54	R\$ 13.188.612,68	R\$ 19.290.012,12	R\$ 50.033.155,17
Total ANS	R\$72.469.427,81	R\$ 75.764.970,20	R\$ 76.735.178,69	R\$ 73.530.345,81	R\$ 68.842.872,86	R\$ 367.342.795,37
Incremento Anual ANS		R\$ 3.295.542,39	R\$ 970.208,49	R\$ 3.204.832,88	R\$ 4.687.472,95	R\$ 7.470.583,76

Quadro 19. Impacto orçamentário em cinco anos com o *cenário base* (sem enzalutamida).

Medicamento	2021	2022	2023	2024	2025	Total/ medicamento/ 5 anos
Bicalutamida + ADT	R\$ 265.315.584,39	R\$ 231.635.806,46	R\$ 202.231.417,94	R\$ 176.559.690,95	R\$ 154.146.792,75	R\$ 1.029.889.292,48
Total	-					
Total ANS	R\$ 64.471.687,01	R\$ 56.287.500,97	R\$ 49.142.234,56	R\$ 42.904.004,90	R\$ 37.457.670,64	R\$ 250.263.098,07

QUADRO 20. Impacto orçamentário incremental da inclusão do enzalutamida ao rol de procedimentos da ANS.

Cenário	2021	2022	2023	2024	2025	Total/ cenário/ 5 anos
Total Alternativo (R\$)	R\$ 298.228.098,00	R\$ 311.790.000,82	R\$ 315.782.628,36	R\$ 302.594.015,67	R\$ 283.304.003,55	R\$ 1.511.698.746,39
Total Cenário Base (R\$)	R\$ 265.315.584,39	R\$ 231.635.806,46	R\$ 202.231.417,94	R\$ 176.559.690,95	R\$ 154.146.792,75	R\$ 1.029.889.292,48
Incremento (R\$)	R\$ 32.912.513,60	R\$ 80.154.194,36	R\$ 139.222.937,41	R\$ 126.034.324,72	R\$ 129.157.210,80	R\$ 481.809.453,91
Total ANS base (R\$)	R\$ 64.471.687,01	R\$ 56.287.500,97	R\$ 49.142.234,56	R\$ 42.904.004,90	R\$ 37.457.670,64	R\$ 250.263.098,07
Total ANS alternativo (R\$)	R\$ 72.469.427,81	R\$ 75.764.970,20	R\$ 76.735.178,69	R\$ 73.530.345,81	R\$ 68.842.872,86	R\$ 367.342.795,37
Incremento ANS (R\$)	R\$ 7.997.740,81	R\$ 19.477.469,23	R\$ 27.592.944,13	R\$ 30.626.340,91	R\$ 31.385.202,22	R\$ 117.079.697,30

O cálculo do impacto orçamentário incremental foi feito por meio da subtração entre os valores do cenário alternativo e da referência.

Deve-se levar em conta que a presente análise também apresenta limitações. Para o cálculo da população elegível, foram utilizados dados de outras populações, devido a inexistência de dados brasileiros publicados. Ademais, foram consideradas as estimativas de incidência dos eventos sugeridas por especialistas (fornecidas pelo proponente). Embora existam incertezas sobre o custo dos eventos adversos, foram considerados os valores indicados pelo proponente para compor a análise. Deste modo, deve-se ter cautela ao analisar os resultados obtidos.

5.8. Avaliação por outras agências de ATS

Foram realizadas buscas de avaliações deste medicamento pelas agências internacionais de avaliação de tecnologias em saúde *National Institute for Health and Care excellence – NICE*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH*, *Scottish Medicine Consortium – SMC*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee – PBAC*, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, da Austrália e Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. – INFARMED.

O **NICE**, em seu *technology appraisal guidance [TA580]*, publicado em 2019, não recomenda o uso do enzalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. A diretriz recomenda continuar o tratamento hormonal quando o câncer de próstata não responde mais a terapia de privação de andrógenos, mas ainda não se espalhou para além da próstata.

O **CADTH**, por meio do *Pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR)*, recomenda o reembolso do enzalutamida, apenas quando a custo-efetividade for levada a um patamar aceitável.

5.9. Implementação

A enzalutamida é um medicamento administrado por via oral, podendo ser feita pelo próprio paciente após devida orientação de como o medicamento deve ser utilizado. Entretanto, caso ocorra algum evento adverso grave, poderão ser necessárias diárias hospitalares, com administração de medicamentos para controle de sintomas. Ademais, aconselha-se que os pacientes em uso de enzalutamida sejam monitorados com exames clínicos e laboratoriais.

5.10. Considerações finais

O câncer de próstata é o segundo mais diagnosticado em todo o mundo, com mais de 307 mil homens morrendo de formas avançadas da doença a cada ano (HUSSAIN et al., 2018; TOMBAL, 2012; TOMBAL et al., 2019). O câncer de próstata resistente à castração se refere ao estágio em que o tumor não responde mais à terapia de privação de andrógenos (HUSSAIN et al., 2018; TOMBAL, 2012; TOMBAL et al., 2019). Estima-se que mais de 50% dos pacientes com câncer de próstata resistente à castração não metastático desenvolvam metástases dentro de três anos (HUSSAIN et al., 2018; TOMBAL, 2012; TOMBAL et al., 2019).

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança do enzalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração é baseada em quatro publicações (HUSSAIN et al., 2018; PENSON et al., 2016; STERNBERG et al., 2020; TOMBAL et al., 2019; WALLIS et al., 2018). Destas publicações, duas (STERNBERG et al., 2020; TOMBAL et al., 2019) são ensaios clínicos randomizados originários do mesmo banco de dados (*PROSPER* (HUSSAIN et al., 2018)), ou seja, apenas um estudo.

O estudo *PROSPER* (HUSSAIN et al., 2018) é um ensaio controlado randomizado, cego, que avaliou o enzalutamida com ADT contra placebo com ADT em pacientes com alto risco, não metastático. Este estudo é a principal evidência clínica para o uso do enzalutamida. O desfecho primário foi a sobrevida livre de metástases (definida como o tempo para evidência radiográfica de metástase ou morte, o que ocorrer primeiro). Os desfechos secundários incluíram sobrevida global, qualidade de vida, tempo para interromper o tratamento e segurança.

Apesar da inegável relevância do estudo, pode-se observar alguns problemas metodológicos. Por exemplo, a inclusão dos participantes. Alguns pacientes incluídos no estudo tiveram um tempo de duplicação do PSA maior que 10 meses (o que o protocolo do estudo não permitia) ou um PSA sérico maior do que o esperado no cenário não metastático. Os autores argumentaram que poucos pacientes não atendiam aos critérios de seleção e, portanto, era improvável que tivessem influenciado nos resultados.

Outro aspecto importante é que os dados apresentados para sobrevida global eram imaturos. A empresa apresentou duas das três análises interinas planejadas da sobrevida global: a primeira após 135 mortes (coincidindo com a análise final para sobrevida livre de metástase); e a segunda após 285 mortes (cerca de um ano depois). Segundo o protocolo do estudo, a análise final foi planejada para quando ocorressem 596 mortes. Contudo, esse número de mortes não detectou uma diferença estatisticamente

significante entre os grupos de tratamento. Na segunda análise interina, a sobrevida global mediana não foi alcançada e a taxa de risco entre os dois grupos de tratamento não foi estatisticamente significativa novamente (HR: 0,83; 95 % IC: 0,65 a 1,06; $p = 0,134$).

No estudo conduzido por Tombal et al, 2019(TOMBAL et al., 2019) foram avaliados desfechos reportados pelos pacientes (progressão da dor e qualidade de vida relacionada à saúde e avaliação funcional) além da sobrevida livre de metástase. Os resultados mostraram que os pacientes que receberam enzalutamida tiveram uma sobrevida livre de metástase maior do que aqueles que receberam placebo, mantendo baixos níveis de dor e carga de sintomas de câncer de próstata e alta qualidade de vida relacionada à saúde. Entretanto, a relação entre enzalutamida e qualidade de vida não foi adequadamente avaliada. Entre todos os instrumentos utilizados para avaliar a qualidade de vida, as únicas diferenças estatisticamente significantes ($p < 0,05$) entre os tratamentos foram detectadas usando o IBPC para sintomas relacionados ao tratamento hormonal e os instrumentos de bem-estar social do FACT-P.

No estudo PROSPER e em suas extensões, a toxicidade foi maior no grupo enzalutamida. Eventos adversos de grau 3 ou superior e a porcentagem de abandono da terapia foram semelhantes nos três estudos. O benefício alcançado com o uso de enzalutamida ocorreu às custas de um aumento em eventos adversos de grau ≥ 3 , sendo o evento adverso mais comum a fadiga. Eventos adversos de interesse especial que ocorreram com maior frequência (em ≥ 2 pontos percentuais) no grupo enzalutamida foram hipertensão (em 12% vs. 5%), eventos cardiovasculares adversos importantes (em 5% vs. 3%) e transtornos mentais como amnésia, distúrbios de atenção, perda cognitiva, demência e Alzheimer (em 5% vs. 2%). Foram também relatados três casos de delírio, um caso com encefalopatia e um caso com leucoencefalopatia no grupo teste.

No estudo de Penson et al, 2016(PENSON et al., 2016), a eficácia e segurança da enzalutamida e da bicalutamida foram comparadas neste ensaio clínico de fase II randomizado, duplo-cego. A terapia de privação androgênica foi continuada nos dois braços. Os resultados mostraram que a enzalutamida reduziu o risco de progressão de doença ou morte em 76% em comparação com a bicalutamida. A mediana da sobrevida livre de progressão foi de 19,4 meses com enzalutamida contra 5,7 meses com bicalutamida. A enzalutamida resultou em melhorias significativas em todos os principais desfechos secundários: tempo para progressão do antígeno específico da próstata proporção de pacientes com uma resposta de antígeno prostático específico. Uma potencial limitação do estudo foi a exclusão dos pacientes previamente tratados com bicalutamida e a ausências de dados de segurança exclusivos para pacientes sem metástase.

Baseado na análise incremental total e desfecho de custos/ ano livre de metástase apresentados pelos proponentes, enzalutamida associada a ADT apresentou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) em 3 anos de R\$ 194.185,00 e de R\$ 174.246,00 em dez anos comparação com o ADT, diante da perspectiva da saúde suplementar. Contudo, a avaliação econômica apresentou limitações importantes, gerando incertezas nos resultados.

A análise de impacto orçamentário submetida provavelmente subestimou os valores do impacto do enzalutamida. Dessa forma, foi proposto um novo cálculo do impacto orçamentário, para contornar as principais incertezas. Reproduzimos a AIO em dois cenários, assumindo algumas premissas dos proponentes e alterando outras. No *cenário base*, em que o enzalutamida não está disponível, o impacto orçamentário em cinco anos seria de R\$ 250.263.098,07 para a população elegível beneficiária de planos de saúde. Já no *cenário alternativo*, com a introdução do enzalutamida, o impacto total em 5 anos seria de R\$ 367.342.795,37 para a população brasileira com câncer de próstata não metastático resistente à castração. Ao final de 5 anos a incorporação do enzalutamida agregaria um incremento total para a população elegível beneficiária de planos de saúde de R\$ 117.079.697,30.

6. REFERÊNCIAS:

- ARMSTRONG, Andrew J. et al. Arches: A randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1200/JCO.19.00799.
- ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA. **Xtandi (Enzalutamida) [Bula]**, 2018.
- BAKER, W. L.; MICHAEL WHITE, C.; CAPPELLERI, J. C.; KLUGER, J.; COLEMAN, C. I. **Understanding heterogeneity in meta-analysis: The role of Meta-regression** *International Journal of Clinical Practice*, 2009. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2009.02168.x.
- BASHIR, Muhammad Naeem. Epidemiology of Prostate Cancer. **Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP**, [S. l.], v. 16, n. 13, p. 5137–41, 2015.
- CANCIAN, Madeline; RENZULLI, Joseph F. Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: A Modern Perspective. **Urology**, [S. l.], v. 116, p. 13–16, 2018. DOI: 10.1016/j.urology.2018.01.010.
- CHOWDHURY, Simon et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **Advances in Therapy**, [S. l.], 2020. a. DOI: 10.1007/s12325-019-01157-4.
- CHOWDHURY, Simon et al. Matching-Adjusted Indirect Comparison of the Efficacy of Apalutamide and Enzalutamide with ADT in the Treatment of Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. **Advances in Therapy**, [S. l.], 2020. b. DOI: 10.1007/s12325-019-01156-5.
- COOKSON, Michael S.; LOWRANCE, William T.; MURAD, Mohammad H.; KIBEL, Adam S.; AMERICAN UROLOGICAL ASSOCIATION. Castration-resistant prostate cancer: AUA guideline amendment. **The Journal of urology**, [S. l.], v. 193, n. 2, p. 491–9, 2015. DOI: 10.1016/j.juro.2014.10.104.
- DI NUNNO, Vincenzo; MOLLICA, Veronica; SANTONI, Matteo; GATTO, Lidia; SCHIAVINA, Riccardo; FIORENTINO, Michelangelo; BRUNOCILLA, Eugenio; ARDIZZONI, Andrea; MASSARI, Francesco. **New Hormonal Agents in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Meta-Analysis of Efficacy and Safety Outcomes** *Clinical Genitourinary Cancer*, 2019. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.07.001.
- FERNANDES, R. A.; TAKEMOTO, M. L. S.; BINES, J.; TOLENTINO, A. C. M.; TAKEMOTO, M. M. S.; SANTOS, P. M. L.; CALDAS, A.; VALENTIN, J. Sequential treatment of metastatic renal cell carcinoma with targeted therapies: Adverse events associated costs, from the public and private perspectives in Brazil. **Value in Health**, [S. l.], v. 14, n. 7, p. A439, 2011. DOI: 10.1016/j.jval.2011.08.1132.
- FIZAZI, Karim; SCHER, Howard I.; MILLER, Kurt; BASCH, Ethan; STERNBERG, Cora N.; CELLA, David; FORER, David; HIRMAND, Mohammad; DE BONO, Johann S. Effect of enzalutamide on time to first skeletal-related event, pain, and quality of life in men with castration-resistant prostate cancer: Results from the

- randomised, phase 3 AFFIRM trial. **The Lancet Oncology**, [S. l.], 2014. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70303-1.
- GLOBOCAN. **Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012**. 2012.
- GOOGLE PATENTS. **BR112019010559A. formas de dosagem do enzalutamida**. [s.d.]. Disponível em: <https://patents.google.com/patent/BR112019010559A2/pt?q=enzalutamida&oq=enzalutamida+>. Acesso em: 6 jul. 2020.
- HAGIWARA, May; OGLESBY, Alan; CHUNG, Karen; ZILBER, Sophia; DELEA, Thomas E. Receiving Hormonal Therapy. [S. l.], p. 508–515, 2011.
- HERNANDEZ, Rohini K.; CETIN, Karynsa; PIROLI, Melissa; QUIGLEY, Jane; QUACH, David; SMITH, Paul; STRYKER, Scott; LIEDE, Alexander. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. **The Canadian journal of urology**, [S. l.], v. 22, n. 4, p. 7858–64, 2015.
- HIGGINS, JPT; THOMAS, J.; CHANDLER, J.; CUMPSTON, M.; LI, T.; PAGE, MJ; WELCH, VA. **Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.0 (updated July 2019)**. [s.l.] : Cochane, 2019.
- HIRD, Amanda E. et al. **A Systematic Review and Network Meta-analysis of Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-metastatic Castration-resistant Prostate Cancer** *Clinical Genitourinary Cancer*, 2020. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.02.005.
- HONG, Jun Hyuk; KIM, Isaac Y. Nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. **Korean journal of urology**, [S. l.], v. 55, n. 3, p. 153–60, 2014. DOI: 10.4111/kju.2014.55.3.153.
- HOWLADER, N. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute.**, 2014.
- HUSSAIN, Maha et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], v. 378, n. 26, p. 2465–2474, 2018. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536.
- 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. DOI: ISSN 0101-4234.
- JAMES, Nicholas. Clinical Features and Diagnosis of Prostate Cancer. *In: Primer on Prostate Cancer*. Tarporley: Springer Healthcare Ltd., 2014. p. 5–15. DOI: 10.1007/978-1-907673-82-5_2.
- KIRBY, M.; HIRST, C.; CRAWFORD, E. D. Characterising the castration-resistant prostate cancer population: a systematic review. **International journal of clinical practice**, [S. l.], v. 65, n. 11, p. 1180–92, 2011. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2011.02799.x.
- LEHTO, Ulla-Sisko; TENHOLA, Heli; TAARI, Kimmo; AROMAA, Arpo. Patients’ perceptions of the negative effects following different prostate cancer treatments and the impact on psychological well-being: a nationwide survey. **British Journal Of Cancer**, [S. l.], v. 116, p. 864, 2017.
- LEONEL ALMEIDA, Pedro; JORGE PEREIRA, Bruno. Local Treatment of Metastatic Prostate Cancer: What is

- the Evidence So Far? **Prostate cancer**, [S. l.], v. 2018, p. 2654572, 2018. DOI: 10.1155/2018/2654572.
- LIEDE, Alexander; ARELLANO, Jorge; HECHMATI, Guy; BENNETT, Brian; WONG, Steven. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], 2013. a. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052.
- LIEDE, Alexander; ARELLANO, Jorge; HECHMATI, Guy; BENNETT, Brian; WONG, Steven. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 31, n. 15_suppl, p. e16052–e16052, 2013. b. DOI: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). **Parecer Técnico nº 27/GEAS/GGRAS/DIPRO/2018** BrasíliaMinistério da Saúde, , 2018. a.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR (ANS). **Beneficiários**. 2018b.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Listas de preços de medicamentos**. 2018.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). SECRETÁRIA DE CIÊNCIA- TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA. **Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científico**. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. DOI: 10.1007/s13398-014-0173-7.2.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (BRASIL). **Portaria nº 498, de 11 de maio de 2016: Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata** BrasíliaMinistério da Saúde, , 2016.
- MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Precaução**. 2016a.
- MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Sintomas**. 2016b.
- MINISTÉRIOS DA SAÚDE (BRASIL). INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2018.
- MOROTE, J. et al. Cost Assessment of Metastatic and Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patient-Management in Spain. **Value in Health**, [S. l.], v. 16, n. 7, p. A405, 2013. DOI: 10.1016/j.jval.2013.08.476.
- MOUSSA, Mohamad; PAPATSORIS, Athanasios; ABOU CHAKRA, Mohamed; SRYROPOULOU, Despoina; DELLIS, Athanasios. Pharmacotherapeutic strategies for castrate-resistant prostate cancer. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1080/14656566.2020.1767069.
- MUSTAFA, Murtaza; SALIH, Af; ILLZAM, Em; SHARIFA, Am; SULEIMAN, M.; HUSSAIN, Ss. Prostate Cancer: Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis. **IOSR Journal of Dental and Medical Sciences Ver. II**, [S. l.], v. 15, n. 6, p. 2279–861, 2016. DOI: 10.9790/0853-1506020411.

NAKABAYASHI, Mari; HAYES, Julia; TAPLIN, Mary Ellen; LEFEBVRE, Patrick; LAFEUILLE, Marie Helene; POMERANTZ, Mark; SWEENEY, Christopher; DUH, Mei Sheng; KANTOFF, Philip W. Clinical predictors of survival in men with castration-resistant prostate cancer: Evidence that Gleason score 6 cancer can evolve to lethal disease. **Cancer**, [S. l.], v. 119, n. 16, p. 2990–2998, 2013. DOI: 10.1002/cnccr.28102.

NATIONAL COMPREHENSIVE CANCER NETWORK (NCCN). **Prostate Cancer - NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 3.2018**, 2018.

PARKER, C.; GILLESSEN, S.; HEIDENREICH, A.; HORWICH, A. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. **Annals of Oncology**, [S. l.], v. 26, n. suppl 5, p. v69–v77, 2015. DOI: 10.1093/annonc/mdv222.

PARKER, C.; GILLESSEN, S.; HORWICH, A. **ESMO- eUpdate – Prostate Cancer Algorithms**. 2016.

PENSON, David F. et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The STRIVE trial. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 34, n. 18, p. 2098–2106, 2016. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.9285.

PISHGAR, Farhad; EBRAHIMI, Hedyeh; SAEEDI MOGHADDAM, Sahar; FITZMAURICE, Christina; AMINI, Erfan. Global, Regional and National Burden of Prostate Cancer, 1990 to 2015: Results from the Global Burden of Disease Study 2015. **The Journal of Urology**, [S. l.], v. 199, n. 5, p. 1224–1232, 2018. DOI: 10.1016/j.juro.2017.10.044.

ROEHRBORN, Claus G.; BLACK, Libby K. The economic burden of prostate cancer. **BJU International**, [S. l.], v. 108, n. 6, p. 806–813, 2011. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2011.10365.x.

ROTH, Andrew J.; WEINBERGER, Mark I.; NELSON, Christian J. Prostate cancer: psychosocial implications and management. **Future oncology (London, England)**, [S. l.], v. 4, n. 4, p. 561–8, 2008. DOI: 10.2217/14796694.4.4.561.

ROVIELLO, G.; GATTA MICHELET, M. R.; D'ANGELO, A.; NOBILI, S.; MINI, E. **Role of novel hormonal therapies in the management of non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a literature-based meta-analysis of randomized trials** **Clinical and Translational Oncology**, 2020. DOI: 10.1007/s12094-019-02228-2.

S., Assoun et al. Antitumor activity of abiraterone, enzalutamide, and docetaxel following treatment with diethylstilbestrol in castration-resistant prostate cancer. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], 2017.

SAAD, Fred; POULIOT, Frédéric; DANIELSON, Brita; CATTON, Charles; KAPOOR, Anil. Symptom assessment to guide treatment selection and determine progression in metastatic castration-resistant prostate cancer: Expert opinion and review of the evidence. **Canadian Urological Association journal**, [S. l.], 2018. DOI: 10.5489/cuaj.5145.

SASSE, Andre Deeke et al. First brazilian consensus of advanced prostate cancer: recommendations for clinical practice. **International braz j urol**, [S. l.], v. 43, n. 3, p. 407–415, 2017. DOI: 10.1590/s1677-

5538.ibju.2016.0490.

SCOTTISH INTERCOLLEGIATE GUIDELINES NETWORK (SIGN). **Critical appraisal: Notes and checklists.** 2014.

SMARE, Caitlin; LAKHDARI, Khalid; DOAN, Justin; POSNETT, John; JOHAL, Sukhvinder. Evaluating Partitioned Survival and Markov Decision-Analytic Modeling Approaches for Use in Cost-Effectiveness Analysis: Estimating and Comparing Survival Outcomes. **Pharmacoeconomics**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1007/s40273-019-00845-x.

SMITH, Matthew R. et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. **Lancet (London, England)**, [S. l.], v. 379, n. 9810, p. 39–46, 2012. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)61226-9.

STERNBERG, Cora N. et al. Enzalutamide and survival in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. **New England Journal of Medicine**, [S. l.], 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2003892.

STOKES, Michael E.; ISHAK, Jack; PROSKOROVSKY, Irina; BLACK, Libby K.; HUANG, Yijian. Lifetime economic burden of prostate cancer. **BMC Health Services Research**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. 349, 2011. DOI: 10.1186/1472-6963-11-349.

TOMASZEWSKI, Erin L.; MOISE, Pierre; KRUPNICK, Robert N.; DOWNING, Jared; MEYER, Margaret; NAIDOO, Shevani; HOLMSTROM, Stefan. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. **The Patient - Patient-Centered Outcomes Research**, [S. l.], v. 10, n. 5, p. 567–578, 2017. DOI: 10.1007/s40271-017-0227-y.

TOMBAL, B. Non-metastatic CRPC and asymptomatic metastatic CRPC: which treatment for which patient? **Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology**, [S. l.], v. 23 Suppl 1, p. x251-8, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds325.

TOMBAL, B. et al. Prolonged urinary and bowel symptom control in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) treated with enzalutamide: Results from the PROSPER study. **Annals of Oncology**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1093/annonc/mdy284.016.

TOMBAL, Bertrand; SAAD, Fred; PENSON, David; HUSSAIN, Maha; STERNBERG, Cora N.; MORLOCK, Robert; RAMASWAMY, Krishnan; IVANESCU, Cristina; ATTARD, Gerhardt. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. **The Lancet Oncology**, [S. l.], 2019. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30898-2.

TOURINHO-BARBOSA, Rafael Rocha; POMPEO, Antonio Carlos Lima; GLINA, Sidney. Prostate cancer in Brazil and Latin America: epidemiology and screening. **International braz j urol**, [S. l.], v. 42, n. 6, p. 1081–1090, 2016. DOI: 10.1590/s1677-5538.ibju.2015.0690.

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION (FDA). **FDA approves enzalutamide for castration-resistant**

prostate cancer. 2018.

VIRGO, Katherine S. et al. Second-Line Hormonal Therapy for Men With Chemotherapy-Naïve, Castration-Resistant Prostate Cancer: American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion. **Journal of Clinical Oncology**, [S. l.], v. 35, n. 17, p. 1952–1964, 2017. DOI: 10.1200/JCO.2017.72.8030.

WALLIS, Christopher J. D.; CHANDRASEKAR, Thenappan; GOLDBERG, Hanan; KLOTZ, Laurence; FLESHNER, Neil; SATKUNASIVAM, Raj; KLAASSEN, Zachary. Advanced Androgen Blockage in Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer: An Indirect Comparison of Apalutamide and Enzalutamide. **European Urology Oncology**, [S. l.], 2018. DOI: 10.1016/j.euo.2018.04.004.

ANEXO 1. Quadro-resumo das características dos estudos incluídos.

Desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Penson et al., 2016 (PENSON et al., 2016) Estudo STRIVE ECR multicêntrico de fase II e duplo-cego. EUA	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. ¹ •Enzalutamida (N= 70) •Bicalutamida (N=69) •Duração:	•Enzalutamida (160mg/dia- quatro cápsulas de 40 mg mais uma cápsula de placebo) •Bicalutamida (50mg/dia por dia como uma cápsula mais quatro cápsulas de placebo)	• Primário: SLP (meses) • Secundários: 1. Tempo para progressão do PSA (meses) 2. Resposta do PSA de ≥50%: 3. Eventos adversos	EFICÁCIA <u>SLP:</u> •Enzalutamida: 14,7 meses •Bicalutamida: 8,4 meses •enzalutamida <i>versus</i> bicalutamida: HR: 0,24 ; IC 95%: 0,14 a 0,42; p < 0,001. •progressão radiográfica da doença ou morte comparado à bicalutamida HR: 0,24; IC 95%: 0,10 a 0,56; p < 0,001. <u>Tempo para progressão do PSA:</u> •O tempo mediano para progressão do PSA não foi alcançado pelo grupo enzalutamida, • bicalutamida :11,1 meses • HR: 0,18; IC 95%: 0,10 a 0,34; p < 0,001. <u>Resposta do PSA de ≥50%:</u> •O declínio confirmado de ≥ 50% da resposta do PSA foi significativamente superior para o grupo enzalutamida que para o grupo bicalutamida (p < 0,001). SEGURANÇA •enzalutamida: fadiga, dor nas costas, fogachos, quedas, hipertensão, tontura e redução do apetite.

Desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
Hussain et al., 2018 (HUSSAIN et al., 2018) *Estudo PROSPER ECR multicêntrico de fase III, controlado por placebo e duplo cego. Multicêntrico (19 países)	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração •Enzalutamida (N=933) •Placebo (N=468) •Duração: 72 meses	•Enzalutamida – 160mg/dia •Placebo	• Primário: SLM; • Secundários: 1. Tempo para progressão do PSA, 2. Tempo até primeiro uso de terapia antineoplásica 3. SG, 4. Taxa de resposta do PSA, 5. Qualidade de vida 6. Eventos adversos	•bicalutamida: constipação, diarreia, anemia e infecção do trato urinário EFICÁCIA <u>SLM:</u> •enzalutamida: 36,6 meses •placebo: 14, 7 meses •enzalutamida <i>versus</i> placebo: HR: 0,29; IC 95%: 0,24 a 0,35; p < 0,001; <u>Tempo para progressão do PSA:</u> •enzalutamida: 37,2 meses •placebo: 3,9 meses •HR: 0,07; IC 95%: 0,05 a 0,08; p < 0,001 <u>Tempo mediano até o primeiro uso de terapia antineoplásica</u> •enzalutamida: 39,6 meses • placebo: 17,7 meses • HR: 0,21; IC 95%: 0,17 a 0,26; p < 0,001. <u>SG:</u> A SG não foi alcançada por ambos os grupos; <u>Taxa de resposta do PSA:</u> A taxa de resposta do PSA ($\geq 50\%$) foi superior no grupo enzalutamida do que no grupo placebo; <u>Progressão radiográfica ou morte</u> enzalutamida <i>versus</i> placebo: HR: 0,29; IC 95%: 0,24-0,35; p < 0,001; <u>Qualidade de vida:</u>

Desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
				<p>O tempo mediano de degradação no FACT-P foi o mesmo para os dois grupos;</p> <p>SEGURANÇA</p> <ul style="list-style-type: none"> •enzalutamida (31%) •placebo (23%); <p><u>Descontinuação por EAs:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •enzalutamida (9%) •placebo (6%) <p>O evento adverso mais comum no grupo enzalutamida foi a fadiga (33%);</p> <ul style="list-style-type: none"> •hipertensão: enzalutamida 12% <i>versus</i> placebo 5% •eventos cardiovasculares maiores (5% <i>versus</i> 3%) • transtornos mentais (5% <i>versus</i> 2%); •EAs que levaram a morte mais reportados foram os eventos cardíacos (1% em cada grupo).
<p>Tombal et al., 2019(TOMBAL, 2012)</p> <p>ECR multicêntrico de fase III, controlado por placebo e duplo cego.</p>	<p>Pacientes (18 anos ou mais) com câncer de próstata não metastático resistente à castração</p> <ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida (N=933) •Placebo (N=468) •Duração: 72 meses 	<ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida – 160mg/dia •Placebo 	<p>•Primário:</p> <p>SLM;</p> <p>•Secundários:</p> <p>1.Bem-estar social e familiar</p> <p>2.Sintomas relacionados ao tratamento hormonal a favor do placebo</p> <p>•severidade da dor</p>	<p>EFICÁCIA</p> <p><u>SLM:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida: 18,5 meses (IQR: 10,7 a 29,2) •Placebo: 15,1 meses (IQR: 7,4 a 25,9) <p><u>Bem-estar social e familiar</u> (enzalutamida versus placebo) 0,94; IC: 95%: 0,02 a 1,85; p = 0,445</p> <p><u>Sintomas relacionados ao tratamento hormonal</u> a favor do placebo: 3, 38 ; IC 95%: 1, 24 a 5, 51; p = 0,0020.</p>

Desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
*extensão do estudo PROSPER				<ul style="list-style-type: none"> •severidade da dor HR: 0,75; IC: 95% 0,57 a 0,97; p = 0,028
Multicêntrico			3.Tempo para piora clinicamente significativa dos sintomas <ul style="list-style-type: none"> •sintomas urinários •sintomas intestinais 	<u>Tempo para piora clinicamente significativa dos sintomas</u> <ul style="list-style-type: none"> •sintomas urinários HR: 0,58; IC 95% 0, 46 a 0,72; p <0,0001, •sintomas intestinais HR: 0,72; IC 95% 0, 59 a 0,89; p = 0 · 0018
			4.Qualidade de vida relacionada à saúde	<u>Qualidade de vida relacionada à saúde</u> HR: 0 ,83; IC 95% 0,69 a 0,99; p = 0,037
			5.Bem-estar emocional	<u>Bem-estar emocional</u> HR:0 ,69; IC 95%: 0 ,55 a 0,86; p = 0, 0008
			6.Subescala de câncer de próstata	<u>Subescala de câncer de próstata</u> HR: 0, 79; IC 95%:0, 67 a 0, 93; p = 0, 0042
			7.Tempo para deterioração clinicamente significativa dos sintomas relacionados ao tratamento hormonal	SEGURANÇA <u>Tempo para deterioração clinicamente significativa dos sintomas relacionados ao tratamento hormonal</u> 33, 15 meses; HR 1,29; IC 95% 1,02 a 1,63; p = 0,035
			8.Tempo para deterioração	<u>Tempo para deterioração</u> 22,11 meses; HR 0, 75; IC95% 0, 63 a 0,90; p = 0,0013 <u>Sintomas urinários</u> enzalutamida <i>versus</i> placebo: -0,86 (-3, 89 a 2,18) <i>*número negativo para a diferença média dos mínimos quadrados favorece a enzalutamida em relação ao placebo</i>
Sternberg et al., 2020 (STERNBERG et al., 2020)	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração	<ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida – 160mg/dia •Placebo 	•Primário: SLM	EFICÁCIA <u>SLM</u> •288 pacientes (31%) no grupo enzalutamida e 178 pacientes (38%) no

Desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
ECR multicêntrico de fase III, controlado por placebo e duplo cego <i>*Análise secundário do Estudo PROSPER</i> Multicêntrico	<ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida (N=933) •Placebo (N=468) •Duração: 72 meses 		•Secundários: <ol style="list-style-type: none"> 1. SG 2. Tempo para progressão do PSA 3. Taxa de resposta do PSA 4. Tempo para o primeiro uso de terapia antineoplásica 5. Tempo para o primeiro uso de quimioterapia citotóxica, 6. Sobrevida livre de quimioterapia 7. Tempo para progressão da dor 8. Qualidade de vida 9. eventos adversos 	<p>grupo placebo haviam morrido.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida: 178 mortes (19%) foram relacionadas ao câncer de próstata e 110 (12%) não foram relacionadas ao câncer de próstata, •Placebo: em 136 mortes (29%) foram relacionadas ao câncer de próstata 42 mortes (9%) não foram relacionadas ao câncer de próstata, <p><u>Taxa de risco de morte</u> Enzalutamida mais terapia de privação de androgênio foi associada a um risco de morte 27% menor do que o placebo HR: 0,73; IC 95%, 0,61 a 0,89; P = 0,001.</p> <p><u>Percentual de pacientes vivos</u> (após 3 anos)</p> <ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida: 80% •Placebo: 73% <p><u>SG</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •enzalutamida: 67,0 meses (IC 95%: 64,0 a não atingido) •placebo: 56,3 meses (IC 95%: 54,4 a 63,0) <p><u>Tempo para o primeiro uso de terapia antineoplásica</u> HR: 0,29; IC 95% 0,25 a 0,35)</p> <p>SEGURANÇA <u>Eventos adversos</u></p> <ul style="list-style-type: none"> •Enzalutamida: duração média do tratamento foi de 33,9 meses (IC 95%, 0,2 a 68,8) •Placebo: 14,2 meses (IC 95%, 0,1 a 51,3) <p>A incidência de eventos adversos: nos primeiros 3 meses e 6 meses foram maiores no grupo enzalutamida do que no grupo placebo:</p>

Desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados
				<ul style="list-style-type: none"> • Enzalutamida: eventos cardiovasculares - 4 (2%) • Placebo: eventos cardiovasculares 2 (<1%). <p>* Nenhum dos eventos cardiovasculares que levaram à morte no estudo foram considerados pelos pesquisadores como relacionados ao tratamento com enzalutamida.</p> <p><u>Descontinuação</u></p> <p>Enzalutamida: 552 de 933 pacientes (59%)</p> <p>Placebo: 17 de 87 pacientes (20%)</p> <p>* progressão da doença</p>

Legenda: ECR: estudo clínico randomizado; SLM: sobrevida livre de metástase; SLP: sobrevida livre de progressão; SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica; SG: sobrevida global; EAs: eventos adversos; IC: intervalo de confiança; HR: hazard ratio; PSA: antígeno prostático específico - Prostate-Specific Antigen.

¹Este estudo avaliou pacientes com metástase e sem metástases. Entretanto, apenas os resultados relativos ao grupo sem metástases estão discriminados aqui.

ANEXO 2 – Risco de viés (realizado pelo parecerista) sobre o estudo incluído pelo proponente. The RoB 2.0 tool

Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	Randomization process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall		
Penson 2016	Enzalutamida	Bicalutamida		1	+	+	+	+	+	+	+	Low risk
Hussain 2018	Enzalutamida	Placebo		1	+	+	+	+	+	+	?	Some concerns
Tombal 2019	Enzalutamida	Placebo		1	+	+	+	+	+	+	-	High risk
Sternberg 2020	Enzalutamida	Placebo		1	+	+	+	+	+	+		

ANEXO 2. ANÁLISE DE PARECER TÉCNICO CIENTÍFICO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020.
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019
Estudo em análise: XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág. nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.	x				Disponível no FormSUS
Autores	2	Identifica os autores.	x				1
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				x	
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	x				27/ Disponível também no FormSUS
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	x				30
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.			X		31
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.			X		32-38
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.			X		31
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	x				31
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	x				31
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	x				38
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	x				38
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	x				38
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder à pergunta de pesquisa.	x				38
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	x				41

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	x				61
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	x				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.			X		59-60
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	x				42-46
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	x				42-46
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	x				48
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	x				49
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	x				49
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		x			-
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		x			-
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				50-56

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.
4.1	Não	O proponente não apresentou sumário executivo a respeito da tecnologia avaliada
7.1	Parcial	Nem todas as fontes de informações foram discriminadas. A busca foi realizada em mais de duas bases de dados, como recomendado pela ferramenta AMSTAR-2 para avaliação de qualidade metodológica de revisões sistemáticas. Entretanto, o proponente refere ter realizado busca em "outras ferramentas online", embora não tenha definido quais são.
7.2	Parcial	As estratégias utilizadas no Google e nas outras fontes mencionadas não foram fornecidas.
7.3	Parcial	O proponente refere ter realizado as buscas no mês de julho de 2018, mas não fornece o dia exato para que a busca pudesse ser reproduzida o mais fidedignamente possível.
9.2	Parcial	O proponente apresenta um formulário de avaliação crítica do estudo preenchido, mas não faz nenhum tipo de discussão acerca do racional para chegar a determinado julgamento e nem conclui qual o risco de viés e qualidade metodológica do estudo.
10	Parcial	Não há uma sessão específica para discussão dos achados dos estudos. Nas considerações finais, o proponente apresenta apenas uma sumarização do estudo incluído na revisão sistemática, sem discutir o significado clínico dos achados e seu impacto frente ao cenário atual. Na tabela apenas citam as limitações do estudo e o nível de evidência e grau de recomendação proveniente deste estudo.
13	Não	O proponente não apresenta nenhuma discussão acerca de recomendações futuras. Apenas apresenta o resultado da revisão sistemática sem discutir sobre limitações, lacunas e possibilidades de recomendações e ações futuras.
14	Não	O proponente não apresenta discussão dos resultados no contexto da Saúde Suplementar.

ANEXO 3. ANÁLISE DE ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020.
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019
XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	x				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.	x				1
Resumo	3	Fornece um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		x			-
Antecedentes e objetivos	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.			X		4
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.			X		5
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.	x				6
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	x				6; 13 a 34
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	x				4 e 5
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	x				5
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.			X		6
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.			X		6
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso		x			-

		como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.					
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.			X		34 a 38
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.			X		13 a 34
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				x	-
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				6
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.			X		6
Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			X		7 a 40
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	x				40 e 41
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.			X		41 a 43
Discussão							

Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		x			-
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	x				44 a 46

Fontes:

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde.2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não apresenta em nenhum momento um resumo a respeito da análise de custo-efetividade apresentada.
4	Parcial	Apresenta apenas os objetivos da análise. Não fornece o contexto e a relevância da avaliação econômica.
5	Parcial	A população está claramente definida. Entretanto, a definição do caso base não está clara ao longo do texto.
10	Parcial	Embora apresente a taxa adotada para desfechos e custos (5%), o proponente não justifica sua escolha.
11	Parcial	O proponente apresenta os desfechos clínicos considerados na análise de custo-efetividade, embora não apresente discussão sobre a relevância destes desfechos considerando a história da doença.
12	Não	O proponente utiliza dados de diferentes fontes para compor os dados de efetividade no modelo, embora a maior parte das informações sejam provenientes do estudo PROSPER. O proponente poderia ter oferecido maiores informações de como as probabilidades foram obtidas a partir dos resultados apresentados nos estudos. Não foram mencionadas em nenhum momento as probabilidades de transição entre os estados de saúde, bem como suas estimativas e se correspondem aos valores anuais ou por ciclo.
13	Parcial	O proponente fornece informações sobre a proveniência da maioria dos dados utilizados no modelo. Entretanto, utilizaram pressuposições para algumas condições que não foram justificadas e referenciadas.
15	NA	Para este modelo, as fontes de custo foram as tabelas de valores nacionais. Não foram feitas comparações com outros estudos internacionais que necessitassem a conversão dos resultados para moeda nacional ou estrangeira.
17	Parcial	O proponente refere ter realizado correções de meio de ciclo na análise de custo-efetividade e "análise de cenários" incluindo os custos decorrentes de hospitalização considerando três taxas. Utiliza diversas premissas, que apenas adicionam incertezas ao modelo, sem qualquer tipo de justificativa que embase seu uso. Não menciona quaisquer análises adicionais para garantir a robustez do modelo.
19	Parcial	O proponente apresenta os resultados da análise de sensibilidade de forma gráfica e narrativa, embora não tenham sido apresentados os novos valores de razão de custo-efetividade incremental das novas análises os cenários considerados não estejam claros. Não se sabe quais foram os parâmetros variados e os valores considerados.
20	Parcial	O proponente apresenta análises de sensibilidade considerando incertezas nos parâmetros de sobrevida global e sobrevida livre de progressão do enzalutamida comparado aos demais medicamentos. Refere também ter incluído em análise de sensibilidade probabilística custos e resultados do enzalutamida, embora isso não tenha ficado claro em, visto que foram apresentados apenas os resultados finais e não se mostrou quais intervalos e quais parâmetros de incerteza foram variados.
21	Não	O proponente não apresenta discussão acerca dos achados da análise econômica. Não faz alusão às diversas limitações do modelo e transferibilidade dos achados. Apresenta apenas uma sumarização dos resultados das análises realizadas.
22	Não	O proponente não apresenta declaração de conflitos de interesse nesta seção do texto. Como anexo, foi fornecida uma

	declaração referente à política de transparência, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.
--	---

ANEXO 4. ANÁLISE DE ESTUDO DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE NO PROCESSO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL - CICLO 2019/2020.
COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019
XTANDI® (enzalutamida) para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.	X				6
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				6
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				6 e 7
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				6
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				22
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.			x		10 e 11
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				10 e 11
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				10 e 11
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).		x			-
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).		x			-
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.			x		7 a 10
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				X	-
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				X	-
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.			x		11 a 20; 30 a 36
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.			x		11 a 20; 30 a 36
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).	X				11 a 20; 30 a 36
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).				x	-
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).	X				11
Impacto orçamentário estimado e discussão							

Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.		x			-
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.			x		24
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			x		24
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			x		39
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		x			-
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				29

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	O proponente identifica a tecnologia, mas considera posologia indicada para uso combinado com outros agentes terapêuticos.
6	Parcial	O autor apresenta as quotas de mercado apresentadas, mas não informou como estes dados foram obtidos.
11	Parcial	Como foi apresentada apenas uma tabela e o fluxograma para obtenção da população elegível, em algumas etapas falta clareza do que foi feito para chegar no valor correspondente.
14 e 15	Parcial	O proponente não informou onde referências custos dos medicamentos foram obtidas.
19	Não	O proponente não apresenta definição do tipo de modelo de análise de impacto orçamentário empregado e nem apresenta uma justificativa para seu uso.
21	Parcial	O proponente apresenta o custo incremental de cada ano, isoladamente, em relação à referência.
22	Parcial	O proponente sumariza os achados e apresenta uma discussão bastante breve das consequências da implementação da tecnologia. Não apresenta discussão sobre as limitações das análises apresentadas.
23	Não	O proponente não fornece, no documento da AIO, nenhuma declaração de conflito de interesse. Como anexo, foi fornecida uma declaração referente à política de transparência da SBOC, mas não há qualquer alusão aos conflitos de interesses dos elaboradores da análise.

ANEXO 5. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA.

COMPARAÇÃO: Enzalutamida versus Bicalutamida

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de progressão mediana (meses)									
1	ECR	Não grave ^a	Grave ^a	Não grave	Grave ^a	nenhum	HR: 0,24 ; IC 95%: 0,14 a 0,42; p < 0,001	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Sobrevida livre de progressão radiográfica mediana (em meses)									
1	ECR	Não grave ^a	Grave ^a	Não grave	Grave ^a	nenhum	HR 0,24; IC 95%: 0,10 a 0,56; p < 0,001	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Tempo para progressão do PSA									
1	ECR	Não grave ^a	Grave ^a	Não grave	Grave ^a	nenhum	HR: 0,18 ; IC 95%: 0,10 a 0,34; p < 0,001	⊕⊕⊕○ MODERADA	IMPORTANTE
Segurança									
1	ECR	Muito grave ^b	Grave ^a	Não grave	Grave ^a	nenhum	PSA foi significativamente superior para o grupo enzalutamida que para o grupo bicalutamida (p < 0,001) ^b	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO

Explicações

a. Não há dados de segurança exclusivos para pacientes sem metástase

Legenda: EA, eventos adversos; EC, ensaio clínico; IC 95%, intervalo de confiança 95%; NA, não atingido;

ANEXO 7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE GERAL DA EVIDÊNCIA.
COMPARAÇÃO: Enzalutamida *versus* Placebo.

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
Sobrevida livre de metástase - meses (SLM)									
1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none">•enzalutamida: 36,6 meses•placebo: 14, 7 meses•HR: 0,29; IC 95%: 0,24-0,35; p < 0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Progressão do PSA									
1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none">•enzalutamida (37,2 meses)•placebo (3,9 meses)•HR: 0,07 (IC 95%: 0,05-0,08); p < 0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Tempo mediano até o primeiro uso de terapia									
1 ^a	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none">•enzalutamida (39,6 meses)• placebo (17,7 meses)• HR: 0,21; IC 95%: 0,17 a 0,26; p < 0,001;	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida global – meses (SG)									
1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Mediana (IC 95%): 6,0 meses (4,2 – 7,5)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Resposta confirmada de PSA ≥50%

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	% (IC 95%): 67,4% (58,7 – 75,3)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

Progressão radiográfica ou morte

1 ^a	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	HR: 0,29; IC 95%: 0,24 a 0,35; p < 0,001	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

Bem-estar social e familiar

1 ^a	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	HR: 0,94; IC95% 0,02 a 1,85; p = 0,445	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

Sintomas relacionados ao tratamento hormonal

1 ^a	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	a favor do placebo: HR: 3, 38; 1,24 a 5,51; p = 0,0020	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

Severidade da dor

1 ^a	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	HR: 0,75; IC95%: 0,57 a 0,97; p = 0,028	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	------------

Tempo para piora clinicamente significativa dos sintomas

1 ^a	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> •sintomas urinários HR= 0,58; IC 95%:0, 46 a 0,72; p <0,0001 •sintomas intestinais 0,72; 0,59 a 0,89; p = 0,0018 	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

Qualidade de vida relacionada à saúde

1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	HR= 0,83 ; IC 95%:0,69 a 0,99; p = 0,037	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	---------

Bem-estar emocional

1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	HR:0,69; 0 ,55 a 0,86; p = 0, 0008	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------------------------	--------------	------------

Tempo para deterioração clinicamente significativa dos sintomas relacionados ao tratamento hormonal

1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Mediana: 33, 15 meses; HR: 1,29; IC 95% 1,02 a 1,63; p = 0,035	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	------------

Tempo para deterioração

1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	Mediana: 22,11 meses HR 0 ,75; IC95%: 0,63 a 0,90; p = 0,0013	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
----------------	-----	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	--	--------------	------------

Segurança

Avaliação da qualidade							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1 ^b	ECR	Não grave	Não grave	Não grave	Não grave	nenhum	<ul style="list-style-type: none"> •EAs de grau ≥ 3 foram mais frequentes no grupo enzalutamida (31%) que no placebo (23%); •A descontinuação por EA foi mais frequente no grupo da intervenção (9%) que no comparador (6%); •O evento adverso mais comum no grupo enzalutamida foi a fadiga (33%); •Os EA de interesse especial mais frequentes no grupo enzalutamida que no placebo foram hipertensão (12% versus 5%), eventos cardiovasculares maiores (5% versus 3%) e transtornos mentais (5% versus 2%); •Os EA que levaram a morte mais reportados foram os eventos cardíacos (1% em cada grupo). 	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO

Explicações

- Baseado nos resultados do estudo de Tombal et al., 2019, que representa a atualização dos dados do estudo PROSPER.
- Baseado nos resultados do estudo de Sternberg et al., 2019, que representa a atualização dos dados do estudo PROSPER.

Legenda: EA, eventos adversos; ECR, ensaio clínico randomizado; IC 95%, intervalo de confiança 95%; NA, não atingido

