



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto 'Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar', desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos<sup>1</sup>, de revisões sistemáticas<sup>2</sup>, de avaliações econômicas<sup>3</sup> e de análises de impacto orçamentário<sup>4</sup>.

Em 2024, na vigência do projeto 'Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar', PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco

São Paulo - SP

Outubro/2024

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	7
2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	19
5. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	20
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	20
5.2. Tratamento recomendado.....	25
6. TECNOLOGIA.....	28
6.1. Fluxograma da linha de cuidado.....	28
6.2. Descrição.....	28
6.3. Ficha técnica.....	30
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA.....	32
7.1. Pergunta estruturada.....	33
7.2. Critérios de elegibilidade.....	35
7.3. Busca por evidências.....	36
7.4. Seleção de estudos e extração de dados.....	44
7.5. Resultados.....	50
7.5.1 Características dos estudos incluídos.....	50
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos.....	56
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	59
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências.....	64
7.6 Discussão e conclusões.....	68
7.7 Elementos pós-texto.....	71
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	72

8.1 Métodos .....	74
8.2 Resultados .....	78
8.3 Discussão e conclusões (Cecilia – parei aqui).....	82
8.4 Elementos pós-texto .....	84
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	85
9.1 Métodos .....	85
9.2 Resultados .....	95
9.3 Discussão e conclusões .....	102
9.4 Elementos pós-texto .....	104
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	106
10.1 Avaliação por outras agências de ATS.....	106
10.2 Considerações sobre a implementação .....	106
10.3. Conclusões.....	107
11. REFERÊNCIAS .....	109

## **ANEXOS EXTERNOS**

- *Checklist* de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- *Checklist de* análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

## LISTA DE QUADROS

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

**Quadro 2.** Resumo executivo

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível (250 palavras)

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

**Quadro 15.** Resultados, considerando desfechos de eficácia, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

**Quadro 17.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

**Quadro 18.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 21.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

**Quadro 22.** Componentes da discussão e das conclusões.

**Quadro 23.** Componentes dos elementos pós-texto.

**Quadro 24.** Parâmetros da avaliação econômica.

**Quadro 25.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

**Quadro 26.** Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

**Quadro 27.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

**Quadro 28.** Componentes da discussão e conclusões

**Quadro 29.** Elementos pós-texto.

**Quadro 30.** Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

**Quadro 31.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 32.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

**Quadro 33.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

**Quadro 34.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

**Quadro 35.** Resumo dos resultados da AIO.

**Quadro 36.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

**Quadro 37.** Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

**Quadro 38.** Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

**Quadro 39.** Componentes da discussão e das conclusões

**Quadro 40.** Elementos pós-texto.

**Quadro 41.** Avaliação de outras agências de ATS.

## **1. IDENTIFICAÇÃO**

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata

de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da ENZALUTAMIDA EM COMBINAÇÃO COM LEUPRORRELINA, para CÂNCER DE PRÓSTATA HORMÔNIO-SENSÍVEL NÃO-METASTÁTICO COM RECIDIVA BIOQUÍMICA DE ALTO RISCO, visando avaliar incorporação de nova tecnologia ou nova indicação de uso no Rol.

**Quadro 1.** Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2024.2.000219	143	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA.

## 2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Em abril de 2024 a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) publicou um Relatório de Recomendação desfavorável para o uso da enzalutamida para pessoas com **câncer de próstata sensível à castração e metastático** (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-abiraterona-apalutamida-darolutamida-e-enzalutamida-para-o-tratamento-de-individuos-com-cancer-de-prostata-sensivel-a-castracao-e-metastatico-cpscm>).

Atualmente, a enzalutamida já está listada no Rol para o tratamento de:

- homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração,
- homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que receberam quimioterapia prévia com docetaxel,
- homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica, e
- homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm).

O artigo com os resultados do estudo EMBARK, após 5 anos de seguimento, foi publicado em outubro de 2023. A bula da enzalutamida foi atualizada em maio de 2024 com a inclusão de nova indicação para pacientes com **câncer de próstata não metastático sensível à castração e com recidiva bioquímica de alto risco**.

Com base nessa informação, as agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) ainda não divulgaram documentos com a análise dessa tecnologia para a população-alvo mencionada neste RAC.

O *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), em sua atualização de abril de 2024 das diretrizes para câncer de próstata, incluiu o estudo EMBARK em suas discussões<sup>5</sup>. O painel considerou como alternativa a adição de enzalutamida, com ou sem leuprorrelina, como opção de tratamento para pacientes de alto risco que atendam aos seguintes critérios: M0 pela imagem convencional; PSADT  $\leq$  9 meses; PSA  $\geq$  2 ng/mL acima do nadir após radioterapia ou  $\geq$  1 ng/mL após prostatectomia radical, com ou sem radioterapia pós-operatória; e que não sejam candidatos a terapia direcionada à pelve<sup>5</sup>.

Apesar disso, o painel destacou algumas incertezas na análise dos dados. Eles indicaram a dificuldade em identificar quais pacientes, na prática clínica, foram de fato representados pelo estudo EMBARK<sup>5</sup>. O estudo excluiu, por exemplo, pacientes que tivessem feito uso de terapia hormonal ou quimioterapia citotóxica ou se, após prostatectomia radical, fossem considerados candidatos à radioterapia de resgate. Além disso, os especialistas notaram que muitos pacientes preferem adiar a terapia hormonal e seus efeitos adversos o máximo possível, o que dificulta a aplicação dos resultados<sup>5</sup>. O consenso entre os membros foi de que o máximo de terapias direcionadas à pelve deve ser administrado antes de se considerar o uso de enzalutamida para esses pacientes<sup>5</sup>. No geral, o painel acredita que o monitoramento até que haja um diagnóstico de doença metastática é a abordagem preferencial para pacientes com doença não metastática, recorrente bioquimicamente e sensível à castração, especialmente se não forem candidatos à terapia pélvica<sup>5</sup>. Entretanto, o tratamento com terapia de privação androgênica (TPA) isolado ou a enzalutamida, com ou sem leuprorrelina, também são opções válidas<sup>5</sup>.

Em 2024, uma atualização das diretrizes de câncer de próstata foi publicada em nome das seguintes associações: *The European Association of Urology* (EAU), *European Association of Nuclear Medicine* (EANM), *European Society for Radiotherapy and Oncology* (ESTRO), *European Society of Urogenital Radiology* (ESUR), *International Society of Urological Pathology* (ISUP), *International Society of Geriatric Oncology* (SIOG)<sup>6</sup>. Neste documento, a enzalutamida, isolada ou em associação com a leuprorrelina, foi mencionada como opção de terapia antiandrogênica, fundamentada nos achados do estudo EMBARK<sup>6</sup>. A decisão do painel de especialistas foi semelhante à da NCCN, recomendando a tecnologia para contexto de tratamento de resgate, onde a enzalutamida, associada ou não a TPA, pode ser oferecida para pacientes M0 com BCR (recidiva bioquímica) de alto risco, definido como um tempo de duplicação do PSA  $\leq$  9 meses e um nível de PSA  $\geq$  2ng/ml acima do nadir após radioterapia, ou  $\geq$  1 ng/ml após prostatectomia radical com ou sem radioterapia pós-operatória<sup>6</sup>.

Destaca-se que os medicamentos leuprolida e leuprorrelina muitas vezes são usados como sinônimos, sendo assim considerados pelo *Drug Bank* (<https://go.drugbank.com/drugs/DB00007>). Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), há um registro inativo de acetato de leuprolida pela Abbott Laboratórios do Brasil vencido em 05/2019. Para acetato de leuprorrelina, há três registros ativos, conforme tabela abaixo. Assim, deste ponto em diante, os medicamentos serão considerados sinônimos. O estudo clínico reporta leuprolida, mas as análises econômicas irão se referir à leuprorrelina, conforme registro ativo no país.

Nome do Produto	Princípio Ativo ou Descrição do Medicamento Notificado	Número do Processo	Empresa Detentora da Regularização	Situação da Regularização	Vencimento da Regularização
ELIGARD	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.03170 4/2004-15	ADIUM S.A. - 55.980.684/0001-27	Ativo	02/2026
LECTRUM	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.11542 4/2006-12	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Ativo	06/2027
LUPRON	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.06787 0/2014-11	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. - 15.800.545/0001- 50	Ativo	05/2029
LECTRUM	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.00508 5/02-44	NOVARTIS BIOCIENCIAS S.A - 56.994.502/0001-30	Inativo	06/2007
LORELIN DEPOT	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.03567 6/01-29	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.661/0001-41	Inativo	08/2018
LUPRON DEPOT	ACETATO DE LEUPROLIDA, ACETATO DE LEUPRORRELINA	25001.02062 8/85	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - 56.998.701/0001-16	Inativo	05/2019

Tradicionalmente, o conceito de recorrência bioquímica é o aumento do PSA sérico após terapia definitiva sem evidência de metástase por imagem convencional (tomografia e cintilografia óssea). Contudo, o ponto de corte para os valores de PSA são heterogêneos na literatura. Conforme revisão de literatura, documentos publicados por diferentes sociedades médicas como *American Urology Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO)*, *American Society of Clinical Oncology (ASCO)*, *European Association of Urology/European Association of Nuclear Medicine/ European Society for Radiotherapy & Oncology/European Society of Urogenital Radiology/International Society of Urological Pathology/International Society of Geriatric Oncology (EAU/EANM/ ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG)* e *National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®)* propuseram diferentes critérios para estabelecer recidiva bioquímica e monitorar os níveis séricos de PSA <sup>7</sup>.

A definição de recorrência bioquímica de alto risco proposta no estudo EMBARK foi aumento do PSA, onde alto risco foi definido como um tempo de duplicação do PSA  $\leq 9$  meses e um nível de PSA  $\geq 2$  ng por mililitro acima do nadir após a radioterapia, ou  $\geq 1$  ng por mililitro após prostatectomia radical, com ou sem radioterapia pós-operatória. Até o momento, ainda não existem estudos que investiguem a prevalência da recorrência bioquímica de alto risco, pois essa classificação foi introduzida apenas em outubro do ano passado. Também não há dados completos sobre a adesão a essa terapia e nem a mediana de tempo uso das terapias para essa população com recorrência bioquímica de alto risco, uma vez que o estudo EMBARK não divulgou tais informações, e não há registros disponíveis na literatura sobre o tema, dado que o conceito é recente.

A solicitação de incorporação da enzalutamida **em monoterapia** para pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático em recidiva bioquímica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar também está em análise pela ANS no mesmo período desta solicitação.

### 3. RESUMO EXECUTIVO

**Quadro 2.** Resumo executivo

<b>TECNOLOGIA</b>
Enzalutamida em combinação com a leuprorrelina.
<b>INDICAÇÃO</b>
Enzalutamida em combinação com a leprorrelina para o tratamento de pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.
<b>INTRODUÇÃO</b>
O câncer de próstata é uma neoplasia maligna com grande impacto em saúde pública, sendo a segunda neoplasia mais comum entre os homens. Estima-se que, entre os anos de 2020 e 2022, ocorreram 65.840 novos casos de câncer de próstata no Brasil a cada ano. Pode ser considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. No entanto, pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) podem apresentar recidiva bioquímica (RBQ), caracterizada pelo aumento do antígeno prostático específico (PSA). Estima-se

<p>que cerca de 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco desenvolverão doença metastática, o que acarreta perda significativa de qualidade de vida e aumento dos custos. A alternativa de tratamento disponível no Brasil na saúde suplementar para o tratamento de pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco são as TPA (terapias de privação androgênica). A Enzalutamida em combinação com a leprorrelina é uma possível opção terapêutica para estes pacientes.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p><b>P (população):</b> Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco após terapia local</p> <p><b>I (intervenção):</b> Enzalutamida + TPA</p> <p><b>C (comparadores):</b> Placebo + TPA</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>Sobrevida livre de metástases (SLM) (desfecho primário)</p> <p>Sobrevida global (SG)</p> <p>Tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica</p> <p>Tempo até progressão do PSA</p> <p>Suspensão do tratamento na semana 36</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Segurança (eventos adversos grau <math>\geq 3</math>)</p> <p><b>S (desenhos de estudos):</b></p> <p>ECRs</p> <p>Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises</p>	<p><b>P (população):</b> pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco.</p> <p><b>I (intervenção):</b> enzalutamida em combinação com a leprorrelina.</p> <p><b>C (comparadores):</b> placebo ou TPA (terapias de privação androgênica) disponíveis na saúde suplementar.</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p><i>Primários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Sobrevida global</li> <li>– Sobrevida livre de progressão</li> <li>– Eventos adversos graves</li> </ul> <p><i>Secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Quaisquer eventos adversos</li> <li>– Qualidade de vida</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>

<p>Uma revisão sistemática de literatura resultou em 2 artigos inclusos, ambos descrevendo os resultados do estudo EMBARK [20,21]. Este estudo internacional de Fase 3, randomizado e controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA ou enzalutamida monoterapia versus TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Incluindo 1068 pacientes (sendo 355 com enzalutamida + TPA, 358 com TPA + placebo e 355 com enzalutamida em monoterapia), o estudo EMBARK demonstrou que a terapia combinada reduziu significativamente o risco de metástase ou morte comparada a TPA + placebo, sendo este o desfecho primário (<i>hazard ratio</i> [HR] 0,42, IC 95% 0,30 a 0,61, P &lt;0,0001, qualidade de evidência alta), com um número necessário para tratar (NNT) de 6,3. A terapia combinada demonstrou tendência de melhor sobrevida global (SG, HR 0,42, IC 95% 0,38 a 0,91, qualidade de evidência moderada, devido à maturidade dos dados), tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica (HR 0,36, IC 95% 0,26 a 0,49, qualidade de evidência alta), e tempo até progressão do antígeno prostático específico (PSA, HR 0,07, IC 95% 0,03 a 0,14, qualidade de evidência alta), além de possibilitar a suspensão do tratamento a partir da 37ª semana em 90,9% dos casos (qualidade de evidência alta), sem impactar negativamente a qualidade de vida (HR 1,14, IC 95% 0,95 a 1,36, qualidade de evidência moderada) ou aumentar</p>	<p>Há evidências de certeza moderada a muito baixa, originadas de um ECR (EMBARK). Os resultados desse ECR indicam que a enzalutamida associada à leuprorrelina, quando comparada à leuprorrelina + placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provavelmente aumenta a sobrevida global (HR 0,59; IC 95% 0,38 a 0,91; moderada certeza da evidência);</li> <li>• Provavelmente aumenta a sobrevida livre de metástase (HR 0,42; IC 95% 0,30 a 0,61; moderada certeza da evidência);</li> <li>• Provavelmente aumenta o tempo até a progressão do PSA (HR 0,07; IC 95% 0,03 a 0,14; moderada certeza da evidência);</li> <li>• Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves (RR 1,10; IC 95% 0,89 a 1,36; baixa certeza da evidência);</li> <li>• Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,02; baixa certeza da evidência);</li> <li>• Pode piorar a qualidade de vida (HR 1,14; IC 95% 0,95 a 1,36; baixa certeza da evidência).</li> </ul> <p>Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas, principalmente relacionadas ao viés de atrito e imprecisão das estimativas de efeito.</p> <p>Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.</p>
---	--

<p>eventos adversos grau 3/4 (46,5% vs. 42,7%, qualidade de evidência moderada). Estes resultados são sem precedentes na terapia antineoplásica para câncer de próstata, tendo implicações clínicas, humanísticas e econômicas significativas, sobretudo pela prevenção da progressão para o estágio metastático (evitando o significativo custo e impacto humanístico dessa fase da doença), além da possibilidade de interrupção segura do tratamento após a 37ª semana (que reduz o custo de tratamento).</p>	
<b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b>	
<p>Foi realizada uma análise de custo-efetividade baseado em um modelo Semi-Markov para investigar a custo-efetividade de enzalutamida + TPA vs. TPA. A combinação enzalutamida + TPA, em comparação com TPA sozinho, mostrou um benefício incremental de 2,28 anos de vida ganhos (AVGs), 2,22 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs), com um custo incremental de R\$ 303.555. Isso resultou em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 133.123 por AVG e uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 136.625 por AVAQ. Dado histórico de incorporações de enzalutamida e outros novos agentes hormonais em linhas subsequentes com RCEI acima de R\$ 350.000/AVAQ, o PROPONENTE concluiu que a enzalutamida para a indicação estudada nessa análise é custo-efetiva para o sistema de saúde suplementar do Brasil. No entanto, destaca-se que não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.</p>	
<b>IMPACTO ORÇAMENTÁRIO</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>Estima-se 22 pacientes em tratamento com enzalutamida no primeiro ano, aumentando para 166 pacientes no quinto ano, simultaneamente, resultando em um impacto orçamentário que aumenta de R\$ 3,193,319 no primeiro ano para R\$ 20,775,860 no quinto ano (impacto total em 5 anos de R\$ 56,116,979). O</p>	<p>A estimativa de impacto orçamentário é imprecisa devido às incertezas quanto à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, market share e custeio. Deste modo, os resultados</p>

<p>impacto orçamentário por beneficiário de saúde suplementar foi calculado em R\$ 0,06 no primeiro ano, atingindo R\$ 0,35 no quinto ano. Esse impacto é significativamente atenuado pela alta proporção de pacientes que interrompem o tratamento na 37ª semana (90,9% no grupo de terapia combinada). Adicionalmente, o custo de tratamentos subsequentes e metástases são altos, sendo mitigados pela terapia precoce mais efetiva.</p>	<p>relatados neste relatório podem subestimar ou superestimar de maneira importante o impacto orçamentário. Dados epidemiológicos futuros e atualização das diretrizes relevantes podem contribuir para a redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.</p> <p>A análise dos PARECERISTAS estima uma média anual de 2.501 pacientes, sendo o impacto orçamentário incremental total de R\$ 1.455.146.697,66 em 5 anos (média anual de R\$ 291.029.339,53) em que a enzalutamida + leurporrelina é incorporada progressivamente.</p> <p>Considerando a possível incorporação de ambas as terapias, enzalutamida em associação com leurporrelina e em monoterapia, os PARECERISTAS realizaram duas análises de sensibilidade. Com preço de aquisição de medicamentos considerando tabela CMED (PF 18%), o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 2.062.447.726,21 (média anual de R\$412.489.545,24), e com PF 0%, de R\$ 1.645.611.972,78 (média anual de 329.122.394,56).</p>
<b>EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>A avaliação da enzalutamida +TPA para tratamento de CPHSnm com RBQ ainda não foi concluída por outras agências internacionais de incorporação de novas tecnologias em saúde. Neste contexto, o Brasil se posiciona entre os</p>	<p>As agências NICE (Inglaterra), CONITEC (Brasil), PBS (Austrália), SMC (Escócia), e HAS (França) não avaliaram esta tecnologia para a população proposta até o momento.</p> <p>CDA-AMC (Canadá) recebeu solicitação para avaliar a enzalutamida para câncer de próstata</p>

primeiros países a ter o medicamento submetido para análise.	em recorrência bioquímica, não metastático, sensível à castração.
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>A combinação de enzalutamida + TPA é um tratamento eficaz e seguro para pacientes com CPHSnm e RBQ de alto risco, oferecendo benefícios clínicos e econômicos significativos. Este parecer técnico-científico evidencia os benefícios clinicamente relevantes e estatisticamente significativos de enzalutamida + TPA a em prolongar SLM, tempo até o uso de medicamentos subsequentes, além da possibilidade de interrupção segura do tratamento a partir da 37ª semana. A análise de custo-efetividade revelou um aumento substancial na expectativa de vida e em AVAQ, com ganhos de 2,28 e 2,22 anos, respectivamente. Estes resultados são sem precedentes em comparação com outras incorporações recentes de tratamentos para câncer de próstata. Além disso, a análise indica que o tratamento é custo-efetivo no contexto da saúde suplementar brasileira. O impacto orçamentário é atenuado pela possibilidade de suspender o tratamento na 37ª semana e pela redução na necessidade de tratamentos subsequentes e no uso de recursos para o tratamento de metástases. Com base nesses achados, a Astellas Farma Brasil sugere a incorporação de enzalutamida +TPA para CPHSnm no rol de procedimentos da ANS.</p>	<p>Apenas um ECR com três braços foi encontrado, avaliando enzalutamida + leuprorrelina <i>versus</i> leuprorrelina + placebo <i>versus</i> enzalutamida em monoterapia.</p> <p>A enzalutamida associada à leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida global, a sobrevida livre de metástases e o tempo até a progressão do PSA. Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos. Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e piorar a qualidade de vida.</p> <p>Devido às limitações metodológicas do estudo, principalmente relacionadas ao viés de atrito, e a imprecisão dos resultados, há limitações quanto as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com a leuprorrelina. Além disso, não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida + leuprorrelina com outras opções disponíveis na saúde suplementar.</p> <p>A estimativa de impacto orçamentário é imprecisa devido às incertezas quanto à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, market share e custeio. Deste modo, os resultados</p>

	<p>relatados neste relatório podem subestimar ou superestimar de maneira importante o impacto orçamentário. Dados epidemiológicos futuros e atualização das diretrizes relevantes podem contribuir para a redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.</p> <p>A análise dos PARECERISTAS estima uma média anual de 2.501 pacientes, sendo o impacto orçamentário incremental total de R\$ 1.455.146.697,66 em 5 anos (média anual de R\$ 291.029.339,53) em que a enzalutamida + leuprorrelina é incorporada progressivamente.</p>
--	--

**Quadro 3.** Participação social e recomendações preliminar e final

*[Apresentar de forma resumida o processo de análise das contribuições durante a consulta pública disponibilizada após a recomendação preliminar, bem como insumos da audiência pública, quando realizada. Apresentar de forma resumida as contribuições da sociedade recebidas durante as reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar- Cosaúde. Informar dados sobre as recomendações preliminar e final da ANS.]*

<b>REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR</b>
<p>Informar número e data da primeira reunião da Cosaúde.</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre as apresentações realizadas (ANS, proponente, contrapontos e outras).</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionados à tecnologia, à condição de saúde e ao Relatório de Análise Crítica (RAC).</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.</p>
<b>RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS</b>

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação preliminar referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

#### **CONSULTA PÚBLICA**

Informar número e data da Consulta Pública.

Apresentar resumo da análise quantitativa: nº contribuições por tipo de opinião e quantidade de contribuições por perfil do contribuinte (dois maiores %) e o resumo dos principais argumentos favoráveis e desfavoráveis à incorporação conforme RCP.

Apresentar resumo da análise qualitativa: resumo das principais contribuições de teor técnico-científico.

Indicar se estas contribuições direcionaram ou não modificações na recomendação final.

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório de Consulta Pública e da gravação disponível no YouTube da reunião de apresentação do RCP na Cosaúde.

#### **AUDIÊNCIA PÚBLICA**

Informar número e data da Audiência Pública.

Apresentar resumo dos principais argumentos discutidos na Audiência Pública.

Tais informações poderão ser retiradas da gravação disponível no YouTube.

#### **REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL**

Informar número e data da reunião da Cosaúde referente à tecnologia

Comentar, resumidamente, sobre a apresentação do Relatório de Consulta Pública (RCP) pela ANS.

Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de saúde e ao RCP.

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.

#### **RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS**

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação final referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

## 4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

**Quadro 4.** Resumo em linguagem acessível

<p><b>Por que este relatório foi feito?</b></p> <p>Este relatório de análise crítica foi feito para descobrir os benefícios, riscos e custos da enzalutamida junto com a leuprorrelina para o tratamento de adultos com câncer de próstata sem metástase, com os níveis de testosterona baixos, mas com aumento dos níveis do PSA (antígeno prostático específico).</p>
<p><b>O que é o câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco e como ele é tratado?</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• O câncer de próstata é o segundo câncer de diagnóstico mais comum em homens e no Brasil foram registradas 15.841 mortes relacionadas a essa doença em 2020.</li><li>• O câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica (CPHSnm RBQ) é um tipo de câncer de próstata que não está espalhado para outros órgãos. Com o tratamento, os níveis de testosterona, um hormônio gerado nos testículos, permanecem reduzidos. No entanto, ainda é possível notar um aumento nos níveis de PSA, uma proteína que é secretada pelas células da próstata e que tende à elevação quando existe alguma alteração. Esse aumento dos níveis de PSA após o tratamento é chamado de recidiva bioquímica. Além disso, esses pacientes teriam maior probabilidade de desenvolver metástases.</li><li>• O tratamento disponível é a terapia de privação androgênica (TPA, medicamentos que bloqueiam a produção dos hormônios andrógenos como a testosterona ou retirada dos testículos), mas que pode causar reações adversas importantes.</li><li>• A enzalutamida, nome comercial Xtandi®, um inibidor dos receptores dos hormônios andrógenos, e a leuprorrelina, nomes comerciais Lectrum®, Eligard®, Lupron®, um inibidor da gonadotrofina, em conjunto podem ser um possível tratamento pra pessoas com CPHSnm RBQ de alto risco.</li></ul>
<p><b>Como este relatório foi feito?</b></p> <p>Este relatório envolveu a busca e avaliação das melhores evidências científicas acerca do efeito da enzalutamida junto com a leuprorrelina para pacientes com CPHSnm RBQ de alto risco, bem como a avaliação dos custos deste medicamento e o impacto aos planos de saúde caso ele seja disponibilizado.</p>
<p><b>Quais foram os principais resultados encontrados?</b></p>

Foram consideradas evidências de um ensaio clínico com três grupos comparadores que avaliou o uso da enzalutamida sozinha, da leuprorrelina + placebo, e da enzalutamida + leuprorrelina em 1.068 participantes com CPHSnm em RBQ de alto risco. A enzalutamida + leuprolida provavelmente aumenta o tempo total que a pessoa vive, o tempo que a pessoa vive sem que o câncer se espalhe ou que o PSA piore, e provavelmente causa pouco ou nenhum evento adverso. A associação pode piorar a qualidade de vida e pode aumentar a incidência de eventos adversos graves quando comparada à leuprorrelina.

Esses resultados indicam que existem incertezas quanto à eficácia e segurança da enzalutamida com a leuprorrelina, devido a problemas metodológicos do estudo (muitos participantes foram perdidos ao longo do estudo) e precisão dos dados.

## 5. CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de próstata é frequentemente assintomático em estágios iniciais apresentando curso indolente na maioria dos casos. Essa é uma janela de oportunidades crucial para tratamento, visando manter o paciente assintomático e preservar sua qualidade de vida. A intervenção precoce pode prevenir a evolução para estágios mais avançados, que é frequentemente associado a sintomas relacionados ao aumento da próstata (como retenção urinária), metástases (mais frequentemente para o esqueleto axial), comprometimento significativo da qualidade de vida e até o óbito [22].

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219\_PTC - Revisão Sistemática, página 11].

### 5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Em todo o mundo, o câncer de próstata é o segundo câncer de diagnóstico mais comum em homens e a quinta maior causa de óbitos por câncer em homens [2,3]. A mediana de idade ao diagnóstico é 66 anos, com muitos pacientes ainda em idade produtiva ao diagnóstico [1].

Para o triênio de 2023 a 2025, o INCA estima que o Brasil terá 71.730 novos casos de câncer de próstata, correspondendo a um risco estimado em 67,86 novos casos a cada 100 mil homens [23]. O câncer de próstata é o câncer de maior incidência em homens no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, correspondendo a 30,0% de todos os novos diagnósticos [23]. A incidência do câncer de próstata varia significativamente entre as diferentes regiões do Brasil, embora continue sendo o mais incidente entre os homens em todas as regiões, excluindo o câncer de pele não melanoma.

Em 2020, o Brasil registrou um total de 15.841 óbitos decorrentes de câncer de próstata, o que equivale a uma taxa de 15,30 mortes para cada 100 mil homens [23].

A suspeita da doença comumente acontece após um exame de sangue com elevação no Antígeno Prostático Específico (PSA), ou ao após um exame de toque retal [24]. No entanto, o diagnóstico definitivo é obtido após uma biópsia da próstata. Nesse momento, o câncer é estadiado com base na Classificação de Tumores Malignos de Tumor, Linfonodo, Metástase (TNM) [4,5].

Ao ser diagnosticado, o câncer de próstata pode ser classificado como localizado, localmente avançado ou metastático, de acordo com o sistema de classificação TNM [4,5]. O câncer de próstata localizado é aquele que está completamente contido dentro da glândula prostática e não se disseminou para outras partes do corpo. O câncer de próstata localmente avançado de nota um câncer que rompeu a cápsula da glândula prostática e pode ter se espalhado para o tecido ao redor da próstata, vesículas seminais, órgãos próximos como o reto ou colo da bexiga, ou linfonodos adjacentes à glândula prostática. Um paciente com câncer de próstata localizado ou localmente avançado é considerado portador de câncer de próstata não-metastático.

Muitos cânceres de próstata são dependentes de andrógenos, tornando a redução da quantidade desses hormônios no corpo ou o bloqueio de sua ação, por meio da terapia de privação androgênica (TPA), uma terapia eficaz. Nesse contexto, a doença é descrita como câncer de próstata dependente de andrógenos, câncer de próstata sensível à castração ou câncer de próstata hormônio-sensível (CPHS) [26]. Em pacientes que ainda não receberam TPA ou qualquer outro tratamento hormonal, o câncer é por vezes referido com câncer de próstata hormônio-naïve, castração-naïve ou virgem de castração [27].

Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) podem progredir de três formas diferentes. Essa progressão pode estar relacionada à recidiva bioquímica (RBQ), também chamada recorrência bioquímica [30], ou à presença de metástases. RBQ é caracterizada por um aumento no PSA, com ou sem metástase identificável clínica ou radiologicamente.

Nem todo paciente com câncer de próstata vai progredir através de cada estágio da doença. Em um estudo com 1.643 pacientes com doença localizada no Reino Unido, 3,8% desenvolveram metástases em menos de 10 anos do diagnóstico [31]. A taxa de progressão para a doença metastática foi 6,3 por 1.000 pessoas-ano em pacientes que fizeram radioterapia (RT), e 2,4 por 1.000 pacientes-ano em pacientes que fizeram cirurgia [31]. Embora não se saiba quanto tempo os pacientes ficam em cada estágio, na média, pacientes progridem para câncer de próstata resistente à castração dentro de 12

meses do desenvolvimento da doença metastática sensível à castração, quando tratados com TPA em monoterapia [32–34].

Recidiva bioquímica (RBQ) é um estado clínico caracterizado pelo aumento no PSA sérico, com ou sem sinais de progressão clínica ou radiológica, sendo utilizados pontos de corte de PSA, conforme discutido abaixo. O risco de RBQ varia de acordo com características clinicopatológicas ao diagnóstico, como o escore de Gleason, tempo de duplicação do PSA (ou seja, o número de meses necessários para que o PSA aumente duas vezes) [7], assim como o estadiamento clínico e o status de margem cirúrgica, quando a prostatectomia é realizada.

Em pacientes que fizeram RT primária, a definição mais utilizada para RBQ é o critério de *Phoenix*, definindo RBQ como um aumento do PSA em  $\geq 2$  ng/mL após atingir o nadir, com ou sem hormonioterapia [40], critério utilizado pela *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)*, *European Association of Urology (EAU)* e *Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)* [4,37,38].

Em pacientes que fizeram prostatectomia radical, a NCCN define RBQ como falha do PSA em cair para níveis indetectáveis (persistência de PSA) ou PSA indetectável após a prostatectomia com um PSA detectável subsequente que aumenta em 2 ou mais determinações (recorrência de PSA) ou que aumenta para  $PSA > 0,1$  ng/mL [4]. Já a EAU, considera que o ponto de corte que melhor prediz o risco de futuras metástases após a prostatectomia radical é o  $PSA > 0,4$  ng/mL que continua aumentando [38]. A SBOC não utiliza uma definição específica de RBQ após prostatectomia radical [37].

Aproximadamente 27%-53% dos pacientes com câncer de próstata apresentam RBQ após tratamento com prostatectomia ou RT [6]. No entanto, o risco de progressão com metástases e óbito varia em função de fatores como o tempo de duplicação do PSA, o escore de Gleason e o tempo entre cirurgia e RBQ [40,41].

Há uma falta de consenso entre as diretrizes clínicas e ensaios clínicos sobre a definição de RBQ de alto risco, embora a maioria das diretrizes utilizem o tempo de duplicação do PSA como um fator determinante de RBQ de alto risco [42–44]. Uma associação clara entre o tempo de duplicação do PSA após a terapia primária e desfechos oncológicos foi observada em muitos estudos, validando a importância prognóstica desse marcador [45–48].

Devido à clara associação entre tempos mais baixos de duplicação do PSA e piores desfechos clínicos, a definição de RBQ utilizada na maioria dos ensaios clínicos recentes inclui o tempo de duplicação do

PSA. No contexto de CPHSnm, tanto os estudos recentes TAX3503 e EMBARK, utilizam tempo de duplicação  $\leq 9$  meses como parte de sua definição de RBQ de alto risco.

Nos casos com RBQ de alto risco, o aumento no PSA indica não apenas a recorrência do câncer de próstata, como um aumento no risco metástases, morbidade e mortalidade [55]. Um estudo multi-institucional americano com 657 pacientes apontou um aumento na mortalidade com maiores níveis de PSA pré-RT [18].

Aproximadamente 30% dos pacientes com aumento de PSA após a terapia primária vão desenvolver metástases e morrer por conta do câncer de próstata [56,57]. Além disso, aproximadamente 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco evoluirão com doença metastática [58], e um em cada três morrerão como resultado da recorrência [17]. Evitar o desenvolvimento de câncer de próstata metastático é um alvo importante do tratamento, pois as metástases estão associadas à doença terminal, pior qualidade de vida e maior impacto dos sintomas [59]. Esses fatores ressaltam a importância de tratamentos que possam evitar as fases tardias da jornada dos pacientes com câncer de próstata.

A correlação entre o tempo de duplicação do PSA e a sobrevida livre de metástases (SLM) é clara na literatura – tempos menores estão relacionados à menor SLM [17,47]. Além disso, também há uma clara relação entre o tempo de duplicação do PSA e o risco de óbito relacionado ao câncer de próstata [17,45,47]. Em pacientes com tempo de duplicação de PSA abaixo de 15 meses, o câncer de próstata pode estar relacionado a 90% de todos os óbitos no seguimento de longo prazo, em até 15 anos [57].

Já em pacientes com tempo de duplicação do PSA abaixo de 9 meses, critério utilizado no estudo EMBARK, o prognóstico é ainda pior. Em pacientes com tempo de duplicação do PSA entre 3 e 9 meses, a SLM aos 5 anos é de apenas 27% (16-39%), e naqueles com tempo de duplicação  $< 3$  meses, a SLM aos 5 anos é 5% (1-21%), com SLM mediana de 1 ano [17]. Esses achados mostram a alta correlação entre o tempo de duplicação do PSA e o prognóstico, e reforçam a validade do ponto de corte abaixo de 9 meses como indicando maior risco de metástase ou óbito.

SLM é um desfecho clínico relevante por si só, uma vez que as metástases estão associadas a um impacto clínico e econômico significativo, com maior carga de sintomas, pior qualidade de vida, maior utilização de recursos em saúde e risco de óbito [59]. Em muitos casos, evitar a progressão da doença para um estágio metastático pode diretamente prolongar a vida do paciente, dado que as metástases, especialmente ósseas, estão associadas a complicações graves que podem acelerar o declínio clínico e levar a uma mortalidade mais precoce.

Um estudo publicado por Crook et al., 2022 [60] comparou a qualidade de vida em pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco que receberam TPA intermitente (n=690), comparada a pacientes com TPA contínua (n=696). Na avaliação de base, a escala *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life* (EORTC QLQ-C30) era similar para a maior parte dos itens entre os grupos, sem diferenças clinicamente significativas. Após 5 anos de tratamento, a terapia intermitente foi associada a uma tendência para melhores pontuações nos domínios funcionais (funcionalidade física, desempenho funcional e estado de saúde global), mas as diferenças em comparação com o grupo de terapia contínua não foram estatisticamente significativas. Porém, para os itens relacionados aos sintomas, a terapia intermitente foi associada a pontuações significativamente melhores para ondas de calor ( $p<0,001$ ), desejo de atividade sexual ( $p<0,001$ ) e sintomas urinários ( $p=0,006$ ), com tendência de melhora no nível de fadiga ( $p=0,07$ ) [60].

Em um ensaio randomizado de fase 3, Duchesne et al., 2016 [61] avaliaram o efeito de TPA imediata, comparada a TPA tardia na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), utilizando o EORTC QLQ-C30 e o *Prostate Cancer Questionnaire* (PR-25) em pacientes com câncer de próstata assintomático incurável (n=293). Tanto no grupo de tratamento imediato como no tardio, houve uma deterioração lenta, mas constante na qualidade de vida global, no funcionamento físico e no desempenho funcional desde o início do estudo ao longo do período de 5 anos. Os níveis de dor e fadiga também aumentaram lenta, mas continuamente ao longo do tempo nestes pacientes. A Figura 4 mostra o impacto da TPA tardia e imediata na atividade sexual, apontando que ambas são associadas a uma deterioração na atividade sexual, porém o início imediato tendo efeito mais precoce.

O câncer de próstata é uma das neoplasias com maior risco de desenvolver metástases ósseas, atingindo 29,2% em 10 anos [62]. Essas metástases estão vinculadas a piores desfechos em termos clínicos e de qualidade de vida, incluindo anemia, maior susceptibilidade a infecções, fraturas e dor óssea [8,9].

Em pacientes com câncer de próstata metastático, a metástase óssea ocorre em 84% dos casos [63]. Outros sítios comuns de metástase incluem linfonodos (11%), fígado (10%) e pulmão (9%). Adicionalmente, a doença avançada pode levar a complicações como obstrução urinária, hematúria e insuficiência renal [77].

Utilizando a escala EORTC QLQ-C30, observou-se que pacientes com metástase apresentaram as menores pontuações funcionais, variando de 61,2 a 72,7 em capacidade de lidar com emoções e interações sociais, respectivamente [10]. Esses domínios mostraram variações estatisticamente

significativas entre diferentes estágios do câncer ( $p < 0,001$ ). Na escala de sintomas, pacientes em estágios avançados manifestaram os sintomas mais severos, como fadiga, constipação, dor e insônia, comparados a outros grupos do estudo. Esses resultados evidenciam o impacto substancial das metástases na deterioração da qualidade de vida [78].

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219\_PTC - Revisão Sistemática, página 11 a 21].

## 5.2. Tratamento recomendado

A maioria das diretrizes terapêuticas não apresentam recomendações específicas sobre o tratamento de RBQ de alto risco no câncer de próstata não-metastático. Nos casos com orientações específicas, a maioria das publicações foi feita anteriormente à publicação do estudo EMBARK, não contendo, portanto, as evidências científicas mais atualizadas [5,28,36–38,43,55].

Nos Estados Unidos, o NCCN de 2024 já contempla a recomendação de enzalutamida para pacientes com RBQ de alto risco [68]. Segundo o NCCN [68], enzalutamida com ou sem leuprorrelina pode ser recomendada para pacientes que apresentam os seguintes critérios de alto risco: M0 por imagem convencional; tempo de duplicação do PSA  $\leq 9$  meses; PSA  $\geq 2$  ng/mL acima do nadir após RT ou  $\geq 1$  ng/mL após RP com ou sem RT pós-operatória; e não considerado candidato à terapia dirigida à pelve. Esses são os critérios utilizados no EMBARK, que também são propostos como critérios para utilização da enzalutamida neste dossiê.

Em pacientes com RBQ após prostatectomia radical, em diretrizes que ainda não contemplaram os resultados do EMBARK, a RT de resgate com ou sem TPA é recomendada pelas diretrizes da ESMO (2021) [73], ccAFU (2020) [74] e AWMF (2020) [75]. O NICE (2021) [76] recomenda a monoterapia de RT de salvamento. A monoterapia com TPA é recomendada pelas diretrizes europeias AIOM (2021) [77], SEOM (2012) [78] e NICE (2021) [79], e pelas diretrizes dos EUA AUA/ASTRO/SUO (2021) [80] e ASCO (2021) [43]. O uso intermitente de TPA é recomendado tanto pelas diretrizes ASCO (2021) [43] quanto pela AUA/ASTRO/SUO (2021) [80] dos EUA. A participação em um ensaio clínico também é recomendada pelas diretrizes AUA/ASTRO/SUO (2021) [80], SEOM (2012) [78] e NICE (2021) [79].

Nos casos com RBQ após RT, em diretrizes que ainda não contemplaram os resultados do EMBARK, o monitoramento dos níveis séricos de PSA é recomendado pelas diretrizes Pan-Europeias da EAU [55]. Em pacientes com RBQ após tratamento com RT, o uso de RP de salvamento é recomendado pelas diretrizes Pan-Europeias da EAU (2021) [55] e pela ESMO (2020), pelas diretrizes AWMF (2021) [75], SEOM (2021) [78], HESMO (2021) [81]. O uso de TPA é recomendado pela maioria das diretrizes

europeias e americanas (ESMO [2020] [73], AWMF [2021] [75], AIOM [2021] [77], SEOM [2012] [78], HESMO [2021] [81], ASCO [2021] [43]). As diretrizes americanas ASCO (2021) [43] e as diretrizes europeias da ESMO (2020) [73] sugerem o uso de TPA intermitente.

No Brasil, a SBOC (2022) [37], com recomendações também anteriores à publicação do estudo EMBARK, orienta que, nos casos com RBQ e recidiva no leito prostático, pode ser indicada RT de resgate, podendo também a RT ser expandida até cadeias de drenagem pélvica, diminuindo o risco de recorrências sistêmicas [37]. Contudo, o impacto na SG é controverso, especialmente em homens idosos ou com comorbidades significativas. A SBOC também recomenda considerar a associação de TPA por 6 meses com uso de agonista ou antagonista de LHRH neste cenário, especialmente em casos de PSA pré-RT acima de 0,6 ng/mL, pacientes que realizarão RT pélvica e naqueles com doença macroscópica detectada na loja prostática em exames de imagem. Com relação à prostatectomia de resgate, a SBOC aponta que pode ser uma opção nos pacientes tratados inicialmente com RT e que apresentam recidiva local confirmada por biópsia. No entanto, deve-se discutir os riscos e benefícios do procedimento, já que a morbidade e o risco de efeitos adversos são elevados. Em pacientes com doença de alto grau, Gleason 8-10, tempo de duplicação de PSA menor que 6 meses, a SBOC aponta que o uso de agonista ou antagonista de LHRH de forma precoce pode ter impacto no desfecho clínico, devendo-se ponderar os riscos e benefícios.

A TPA, também conhecida como terapia hormonal, tem como objetivo reduzir os níveis de andrógenos, como a testosterona, que podem estimular o crescimento das células tumorais no câncer de próstata. Dessa forma, o tratamento visa reduzir a progressão da doença e controlar os sintomas. A TPA pode ser alcançada por meio de medicamentos que bloqueiam a produção ou ação dos andrógenos, ou, menos comumente, pela orquiectomia (remoção cirúrgica dos testículos), e pode ser feita de forma contínua ou intermitente [38,68].

Embora seja de baixo custo e efeito imediato, a orquiectomia é irreversível, podendo ter efeitos psicológicos e físicos significativos, como alterações do humor, perda da libido, impotência e alterações físicas corporais, não sendo mais utilizada comumente [38,68]. A castração medicamentosa pode ser feita com agonistas ou antagonistas do LHRH, sendo uma opção reversível, diferentemente da orquiectomia, permitindo a adaptação ou interrupção do tratamento (Tabela 4).

Apesar dos recentes avanços nas opções de tratamento para o câncer de próstata, os tratamentos são limitados para pacientes que apresentam RBQ, mas não têm metástases evidentes após o tratamento definitivo com RT ou prostatectomia radical [83]. Para pacientes com CPHSm RBQ e de alto risco, as

diretrizes recomendam tratamento sistêmico com terapias hormonais, incluindo TPA, terapias antiandrogênicas ou inibidores da síntese de andrógenos, que além de possuírem eficácia limitada, apresentam efeitos adversos significativos [18].

Atualmente, não há novas terapias hormonais disponíveis para RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm que requerem tratamento sistêmico, limitando os pacientes à TPA, representando uma oportunidade de novos tratamentos para impedir o surgimento de metástases [5]. Para esses pacientes, não há um consenso clínico geral sobre o momento ótimo para a TPA, seja como tratamento precoce para retardar a progressão e prolongar a sobrevida ou como tratamento tardio, após o surgimento de metástases, para diminuir o risco de eventos adversos. Dados limitados indicam que a TPA precoce pode retardar a progressão para metástases em pacientes de alto risco de RBQ com doença de alto grau (por exemplo, escore de *Gleason* de 8–10 ou tempo de duplicação do PSA sérico de menos de 10 meses), e essa abordagem é comumente empregada para RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm [50]. No entanto, a TPA em monoterapia tem apresentado desfechos limitados, com desenvolvimento de resistência à castração em uma mediana de 12 meses [32–34].

A maioria dos homens com mais de 70 anos com RBQ após terapia primária não desenvolve metástases ou morre de câncer de próstata [41,56,57]. No entanto, um subconjunto de pacientes, aproximadamente 30% com PSA crescente após terapia primária, desenvolverá metástases evidentes e morrerá em consequência da doença [56,58]. Além disso, aproximadamente 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco desenvolverão doença metastática [59], e 1 em cada 3 morrerá em consequência da recorrência [17].

A prevenção do desenvolvimento de câncer de próstata metastático é importante devido ao estágio terminal da doença e à pior qualidade de vida e maior nível de sintomas relatados por pacientes com doença metastática [84]. Pacientes com tempo de duplicação de PSA de menos de nove meses têm alto risco de progressão rápida para metástases radiologicamente evidentes e eventual morte [41,56,58]. Dados observacionais sugerem que pacientes com RBQ após prostatectomia radical que estão em maior risco de desenvolver metástases precoces e morte por câncer de próstata têm escore de *Gleason* de 8-10 e tempo de duplicação do PSA de menos de dez meses [41,54].

Embora haja escassez de dados publicados sobre o ônus da RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm nos sistemas de saúde, as evidências disponíveis sugerem que seu manejo está associado a uma alta utilização de recursos e custos, especialmente serviços médicos e custos de medicação [66]. Tratar o câncer de próstata mais cedo pode retardar a progressão e evitar o aumento do uso de

recursos de saúde e custos incorridos no manejo do câncer de próstata resistente à castração e metastático [19].

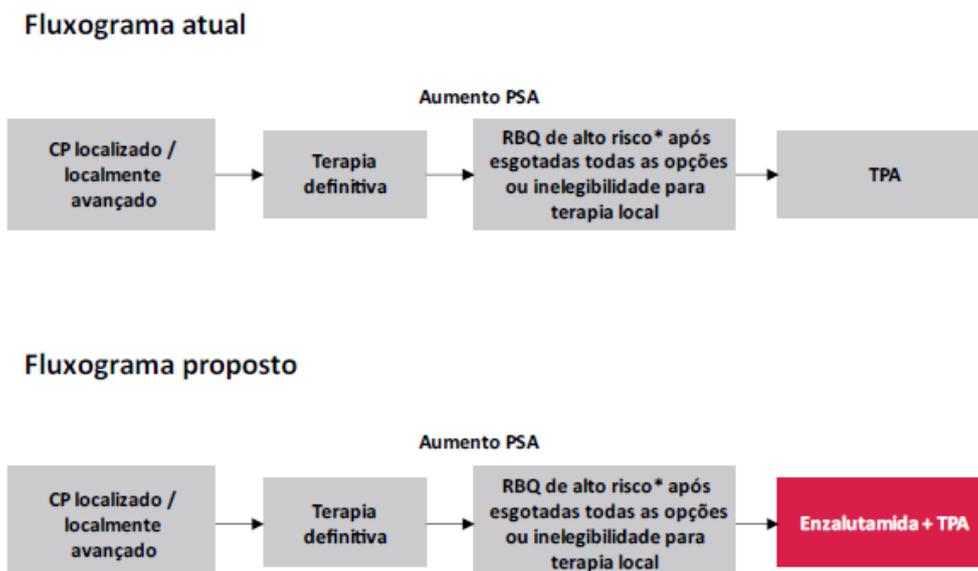
[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218\_PTC - Revisão Sistemática, página 21 a 25].

## 6. TECNOLOGIA

### 6.1. Fluxograma da linha de cuidado

O PROPONENTE apresentou o fluxograma da linha de cuidado atual de tratamento para pessoas com CPHSnm com RBQ de alto risco, e fluxograma com a inclusão da ENZALUTAMIDA em conjunto com a LEUPRORRELINA como opção terapêutica no documento submetido 20242000219\_PTC - Revisão Sistemática, página 10.

**Figura 1. Fluxograma atual e proposto para tratamento de pacientes com CPHSnm que apresentam RBQ de alto risco sem indicação de RT.**



\*RBQ de alto risco definida por tempo de duplicação do PSA  $\leq 9$  meses e um PSA  $\geq 1$  ng/mL para pacientes que fizeram prostatectomia radical prévia (com ou sem RT) e  $\geq 2$  ng/mL acima do nadir para pacientes que receberam apenas RT primária; CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático; RBQ: recorrência bioquímica; RT: radioterapia; TPA: terapia de privação androgênica; CP: câncer de próstata; PSA: antígeno prostático específico.

### 6.2. Descrição

Enzalutamida em combinação com leuprorrelina (leuprolida) para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco.

O câncer de próstata dependente de andrógenos é caracterizado por ser sensível e responder à TPA. Mesmo com níveis baixos, ou até mesmo indetectáveis de andrógenos séricos, a sinalização nos receptores de andrógenos continua a promover a progressão da doença. O estímulo necessário para o crescimento das células tumorais, por meio do receptor de andrógeno, requer localização nuclear e ligação ao DNA. Enzalutamida é um potente inibidor da sinalização dos receptores de andrógenos, bloqueando várias etapas na via da sinalização. O fármaco inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos receptores e, conseqüentemente, inibe a translocação nuclear dos receptores ativados e a sua associação com o DNA. Essa inibição ocorre até mesmo em meio a uma superexpressão de receptores de andrógenos e em células tumorais resistentes à antiandrógenos. O tratamento com enzalutamida diminui o crescimento das células tumorais, além de ser capaz de induzir a morte celular e a regressão do tumor. Em ensaios pré-clínicos, a enzalutamida não apresentou atividade agonista sobre o receptor de andrógeno [89].

Enzalutamida possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde dezembro de 2014, com indicação aprovada como antineoplásico para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração, em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, após falha de TPA. Também tem uso aprovado para tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que já tenham recebido terapia com docetaxel, câncer de próstata não metastático resistente à castração e câncer de próstata metastático sensível à castração sem uso de docetaxel concomitante, e aprovação em monoterapia ou em combinação com leuprorrelina, para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco [85].

Enzalutamida já é um medicamento listado no Rol da ANS, Anexo II, na Diretriz de Utilização 64 aprovado para tratamento de câncer de próstata com as seguintes indicações:

- Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração.
- Adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
- Metastático resistente à castração em homens que receberam quimioterapia prévia com Docetaxel.
- Metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219\_PTC - Revisão Sistemática, páginas 28 e 29].

### 6.3. Ficha técnica

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	Medicamento
2	<b>Princípio ativo</b>	Enzalutamida
3	<b>Nome comercial</b>	Xtandi®
4	<b>Fabricante</b>	Pantheon Inc.
5	<b>Detentor do registro</b>	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA (CNPJ 07.768.134/0001-04)
6	<b>Apresentação</b>	<p>XTANDI® comprimidos revestidos de 40 mg: Cada comprimido revestido contém 40 mg de enzalutamida e está disponível em embalagens com 112 comprimidos revestidos.</p> <p>XTANDI® comprimidos revestidos de 80 mg: Cada comprimido revestido contém 80 mg de enzalutamida e está disponível em embalagens com 56 comprimidos revestidos.</p> <p>(Bula ANVISA - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI</a>)</p>
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.</li> <li>• Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel.</li> <li>• Tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração.</li> <li>• Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm), sem uso de docetaxel concomitante.</li> <li>• Em monoterapia ou em combinação com leuprorrelina (leuprolida), é indicado para o tratamento de homens adultos</li> </ul>

		<p>com câncer de próstata não metastático sensível à castração (CPSCnm) com recidiva bioquímica de alto risco.</p> <p>(Bula ANVISA - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI</a>)</p>
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	<p>Indicação apresentada pelo proponente no documento 2024.2.000218_PTC – Revisão sistemática, página 26:</p> <p>Tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco.</p>
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	<p>A dose recomendada de XTANDI é 160 mg (quatro comprimidos revestidos de 40 mg ou dois comprimidos revestidos de 80 mg) como dose oral única diária.</p> <p>Se o paciente se esquecer de tomar XTANDI no horário usual, a dose prescrita deve ser tomada o mais próximo possível deste horário. Se o paciente esquecer uma dose por um dia inteiro, o tratamento deve ser reiniciado no dia seguinte com a dose diária usual.</p> <p>XTANDI é para uso oral. Os comprimidos revestidos não devem ser cortados, triturados ou mastigados, mas devem ser engolidos inteiros com água, e podem ser tomados com ou sem alimentos.</p> <p>(Bula ANVISA - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI</a>)</p>
10	<b>Patente / registro na ANVISA</b>	<p>Registro PI0610359</p> <p>Data de validade: 29/03/2026</p>
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Não há.
12	<b>Contraindicações</b>	<p>XTANDI é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes do medicamento e em mulheres que estejam ou possam ficar grávidas.</p> <p>Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.</p> <p>(Bula ANVISA - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI</a>)</p>
13	<b>Precauções</b>	<p>O uso de enzalutamida tem sido associado a convulsões.</p> <p>Houve relatos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes recebendo XTANDI.</p>

		<p>Foram observadas com enzalutamida reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas que incluíam, entre outros, erupção cutânea ou edema na face, na língua, no lábio ou na faringe.</p> <p>(Bula ANVISA - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI</a>)</p>
14	<b>Eventos adversos</b>	<p>As reações adversas mais comuns são fadiga, náusea, fogachos, diarreia, hipertensão, astenia, fratura e quedas. Outras reações adversas importantes incluem doença cardíaca isquêmica e convulsão.</p> <p>Ocorreram convulsões em 0,6% dos pacientes tratados com enzalutamida, 0,1% dos pacientes tratados com placebo e 0,3% dos pacientes tratados com bicalutamida.</p> <p>Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados em pacientes tratados com enzalutamida (vide seção 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).</p> <p>(Bula ANVISA - <a href="https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI">https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI</a>)</p>

#### Comentários gerais sobre a ficha técnica

De acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa, o paciente não precisa de requisitos obrigatórios para a introdução do medicamento, sua posologia é via oral e os eventos adversos mais comuns foram fadiga, náusea, fogachos, diarreia, hipertensão, astenia, fratura e quedas.

## 7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

( X ) Revisão sistemática.

( ) Parecer técnico-científico (PTC).

( ) Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

<b>Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese</b>
O PROPONENTE utilizou como síntese de evidências o tipo de estudo revisão sistemática, um tipo de estudo secundário adequado que avalia a eficácia e segurança de intervenções.

### 7.1. Pergunta estruturada

O uso da enzalutamida em combinação com leuprorrelina (leuprolida) é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco (CPHSnm com RBQ)?

**Quadro 6.** Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

<b>Componente</b>	<b>Proponente</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>População</b>	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco* após terapia local	Pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Enzalutamida + TPA	Idem
<b>Comparador</b>	Placebo + TPA	Placebo ou TPA (terapias de privação androgênica) disponíveis na saúde suplementar
<b>Desfechos (outcomes)</b>	SLM (desfecho primário) SG	<i>Primários</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Sobrevida livre de progressão</li> <li>• Eventos adversos graves</li> </ul>

	<p>Tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica</p> <p>Tempo até progressão do PSA</p> <p>Suspensão do tratamento na semana 36</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Segurança (eventos adversos grau <math>\geq 3</math>)</p>	<p><i>Secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Quaisquer eventos adversos</li> <li>• Qualidade de vida</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	<p>ECRs</p> <p>Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises</p>	<p>Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>

**Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO**

- A TPA considerada como grupo comparador pelo PROPONENTE refere-se apenas à leuprorrelina, como explicitado em “A escolha da TPA (apenas leuprorrelina) como comparadora justifica-se por ser um tratamento amplamente difundido no Brasil. Apesar de não estar listada no Rol da ANS, o tratamento é recomendado não apenas por sociedades médicas como a SBOC, como também pelo Ministério da Saúde [35,91].” (texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219\_PTC - Revisão Sistemática, página 30.
- Os PARECERISTAS consideraram como grupo comparador qualquer TPA disponível no contexto da saúde suplementar.
- O PROPONENTE considerou apenas sobrevida livre de metástases como desfecho primário. Os PARECERISTAS consideraram que sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves são desfechos importantes para esta população, portanto foram analisados como primários. O desfecho sobrevida global é definido como o tempo da randomização até

morte por qualquer causa, e não está sujeito ao viés de análise. A sobrevida livre de progressão é o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte por qualquer causa, refletindo o crescimento do tumor. Desfechos como taxa de resposta não foram considerados como primários devido à falta de clareza quanto à sua relevância clínica e à fraca predição quanto ao benefício de sobrevida.

## 7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

**Quadro 7.** Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Critérios	Proponente	Pareceristas
<b>Inclusão (PICOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática;</li> <li>• População de pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco após terapia local;</li> <li>• Inelegibilidade para RT.”</li> </ul> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p>	<p><b>P (população):</b> Pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco.</p> <p><b>I (intervenção):</b> Enzalutamida associada a qualquer tipo de TPA disponível no rol da ANS</p> <p><b>C (comparadores):</b> placebo ou TPA (terapias de privação androgênica) disponíveis na saúde suplementar</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p><i>Primários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sobrevida global</li> <li>○ Sobrevida livre de progressão</li> <li>○ Eventos adversos graves</li> </ul> <p><i>Secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Quaisquer eventos adversos</li> <li>○ Qualidade de vida</li> </ul>

		<b>S (desenhos de estudos):</b> ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
<b>Exclusão (PICOS)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• “Registros de estudos em andamento;</li> <li>• Estudos com outras intervenções;</li> <li>• Ensaios clínicos sem comparador ou não randomizados.”</li> </ul> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, páginas 30 e 31].</p>	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
<b>Outros critérios</b>	Não identificado.	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
O PROPONENTE optou por incluir ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas, tipos de estudo considerados adequados para responder uma pergunta de intervenção. Porém, ‘estudos em andamento’ foi considerado como um critério de exclusão, algo que as orientações do <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i> <sup>5</sup> não sugerem.

### 7.3. Busca por evidências

**Quadro 8.** Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
<b>MEDLINE</b>	<b>Proponente</b>	100 [10/2023]
	("prostate cancer"[MeS Terms] OR "prostate cancer"[Title/Abstract])	

	<p>A ("non metastatic"[Title/Abstract] OR "biochemical recurrence") A enzalutamide[Title/Abstract]</p> <p>A (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeS Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR "groups"[Title/Abstract]) OT ("animals"[MeS Terms] OT "humans"[MeS Terms]))</p> <p>OR (systematic review[ ] OR systematic literature review[ ]</p> <p>OR systematic evidence review[ ] OR systematic review[pt]))</p>	
	<p style="text-align: center;"><b>Pareceristas</b></p> <p>#1 "Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Cancer of Prostate" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers"</p> <p>#2 "enzalutamide" [Supplementary Concept] OR "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR "HC-1119" OR "HC 1119"</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])</p> <p>#5 #3 AND #4</p>	<p style="text-align: center;">2.036</p> <p>[03/09/2024]</p>
<p style="text-align: center;"><b>EMBASE</b></p>	<p style="text-align: center;"><b>Proponente</b></p> <p>('prostate cancer'/e p OR 'prostate cancer' ab)</p> <p>A ('non metastatic' ab OR 'biochemical recurrence' ab)</p> <p>A 'enzalutamide' ab</p>	<p style="text-align: center;">237 [10/2023]</p>

	<p>A (('randomized controlled trial'/e p OR 'controlled clinical trial'/e p OR 'randomized' ab OR 'placebo' ab OR 'drug therapy'/e p OR 'randomly' ab OR 'trial' ab OR 'groups' ab) OT ('animals'/e p OT 'humans'/e p))</p> <p>OR ('systema c review' OR 'systema c literature review' OR 'systema c evidence review' OR 'systema c review'/e p))</p>	
	<b>Pareceristas</b>	1.776
	<p>#1 'prostate cancer'/exp OR 'ca prostate' OR 'cancer in the prostate' OR 'cancer of the prostate' OR 'cancer, prostate' OR 'carcinogenesis of the prostate' OR 'malignancies of the prostate' OR 'malignancy of the prostate' OR 'malignant neoplasm of the prostate' OR 'malignant prostate tumor' OR 'malignant prostate tumour' OR 'malignant prostatic tumor' OR 'malignant prostatic tumour' OR 'malignant tumor of the prostate' OR 'prostate cancerogenesis' OR 'prostate carcinogenesis' OR 'prostate gland cancer' OR 'prostate malignancies' OR 'prostate malignancy' OR 'prostate malignant neoplasm' OR 'prostate malignant tumor' OR 'prostate malignant tumour' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancerogenesis' OR 'prostatic carcinogenesis' OR 'prostatic malignancies' OR 'prostatic malignancy' OR 'prostate cancer'</p> <p>#2 'enzalutamide'/exp OR '3 (4 cyano 3 trifluoromethylphenyl) 1 [3 fluoro 4 (methylcarbamoil) phenyl] 5, 5 dimethyl 2 thioxoimidazolin 4 one' OR '3 (4 cyano 3 trifluoromethylphenyl) 1 [3 fluoro 4 (methylcarboxamide) phenyl] 5, 5 dimethyl 2 thioxoimidazolin 4 one' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 4 oxo 2 sulfanylidene 1 imidazolidinyl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 4 oxo 2 sulfanylideneimidazolidin 1 yl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 4 oxo 2 thioxo 1 imidazolidinyl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl]</p>	<p>[03/09/2024]</p>

	<p>5, 5 dimethyl 4 oxo 2 thioximidazolidin 1 yl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR 'asp 9785' OR 'asp9785' OR 'mdv 3100' OR 'mdv3100' OR 'pf 04998299' OR 'pf04998299' OR 'ro 5251782' OR 'ro5251782' OR 'xtandi' OR 'enzalutamide' OR 'enzalutamida'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross-sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control*':ti,ab,tt AND</p>	
--	---	--

	<p>random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field*':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND 'animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
<p><b>Cochrane Library</b></p>	<p><b>Proponente</b></p>	<p>51 [10/2023]</p>
	<p>#1 "prostate cancer" in Title Abstract Keywords</p> <p>#2 "non metasta c" in Title Abstract Keywords OR "biochemical recurrence" in Title Abstract Keywords</p> <p># enzalutamide in Title Abstract Keywords</p> <p># #1 AND #2 AND #3</p>	
	<p><b>Parecerista</b></p>	<p>1064 [03/09/2024]</p>
	<p>#1 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 (Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers)</p>	

	<p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR "HC-1119" OR "HC 1119"</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>In Trials</p>	
Portal BVS	<b>Proponente</b>	9 [10/2023]
	("cancer de prostata" OR "prostate cancer") AND (enzalutamida OR "enzalutamide") AND ("ensaio clinico randomizado" OR "randomized clinical trial" OR "ensaio clinico controlado" OR "controlled clinical trial" OR randomizado OR "randomized" OR placebo OR aleatoriamente OR "randomly" OR ensaio OR "trial" OR grupos OR "groups" OR "revisao sistemática" OR "systematic review" OR "systematic literature review")	
	<b>Parecerista</b>	53
	#1 MH:"Neoplasias da Próstata" OR MH:"Neoplasias de la Próstata" OR MH:"Prostatic Neoplasms" OR (Neoplasias da Próstata) OR (Neoplasias de la Próstata) OR (Prostatic Neoplasms) OR (Câncer Prostático) OR (Neoplasias Prostáticas) OR (Tumores Prostáticos) OR (Tumores da Próstata) OR (Câncer de Próstata) OR (Câncer da Próstata) OR (Câncer Prostático) OR (Tumores de la Próstata) OR (Câncer de Próstata) OR (Câncer de la Próstata) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR MH:C04.588.945.440.770\$ OR MH:C12.100.500.260.750\$ OR MH:C12.100.500.565.625\$ OR MH:C12.200.294.260.750\$ OR MH:C12.200.294.565.625\$ OR MH:C12.200.758.409.750\$ OR MH:C12.900.619.750\$	[03/09/2024]

	<p>#2 "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR "HC-1119" OR "HC 1119"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>	
--	---	--

**Quadro 9.** Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
<p><b>Busca manual</b></p>	<p>“Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de avaliação de tecnologia em saúde e instituições correlatas. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online.</p> <p>Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 30].</p>	<p>Busca manual</p> <p>0 referências</p> <p>[03/09/2024]</p>
<p><b>ClinicalTrials.gov</b></p>	<p>Não identificada.</p>	<p>Condition: (Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers)</p> <p>Intervention: "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR</p>

		"Xtandi" OR (enzalutamide D3) OR "HC-1119" OR "HC 1119" 342 referências [03/09/2024]
<b>WHO/ICTRP</b>	Não identificada.	Condition: (Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers) Intervention: "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR (enzalutamide D3) OR "HC-1119" OR "HC 1119" Recruitment status: ALL 330 referências [03/09/2024]
<b>Literatura cinzenta</b> (DANS EASY Archive)	Não identificada.	Any field: enzalutamide OR enzalutamida OR Xtandi 4 referências [03/09/2024]
<b>Anais de congresso</b>	Não identificada.	Realizada [03/09/2024]

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

#### Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca

- Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o

processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção para a condução de revisão sistemática.

- Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS, e não somente na base de dados LILACS, e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como *ClinicalTrials.gov* e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>5</sup>. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.

#### 7.4. Seleção de estudos e extração de dados

**Quadro 10.** Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Não informado.	Não adequado	Rayyan <sup>6</sup> <a href="https://rayyan.ai/users/sign_in">https://rayyan.ai/users/sign_in</a>
Revisores envolvidos	“Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e triaram os estudos para inclusão na revisão através de leitura dos títulos e resumos. Após, cada artigo triado como positivo foi lido na íntegra para a confirmação sobre a inclusão	Adequado	Dois revisores de modo independente

	no estudo pelos revisores.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 31].		
<b>Resolução divergências</b>	“Nos casos sem consenso sobre a inclusão ou extração de dados, um terceiro revisor foi consultado, sendo responsável pela decisão final.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 31].	Adequado	Terceiro revisor
<b>Extração de dados</b>			
<b>Critérios</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Organização dos dados</b>	Não informado.	Não adequado	Formulário padronizado em Microsoft Word.
<b>Revisores envolvidos</b>	“A extração de dados foi realizada por dois revisores, com os resultados dos estudos sendo reportados na sua forma original. Nos casos em que múltiplos artigos reportaram os resultados de um único estudo e houvesse discordância entre os resultados, o relato do artigo mais recente foi utilizado como referência.” [Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 31].	Adequado	Dois revisores
<b>Resolução divergências</b>	“Nos casos sem consenso sobre a inclusão ou extração de dados, um terceiro revisor foi	Adequado	Dois revisores

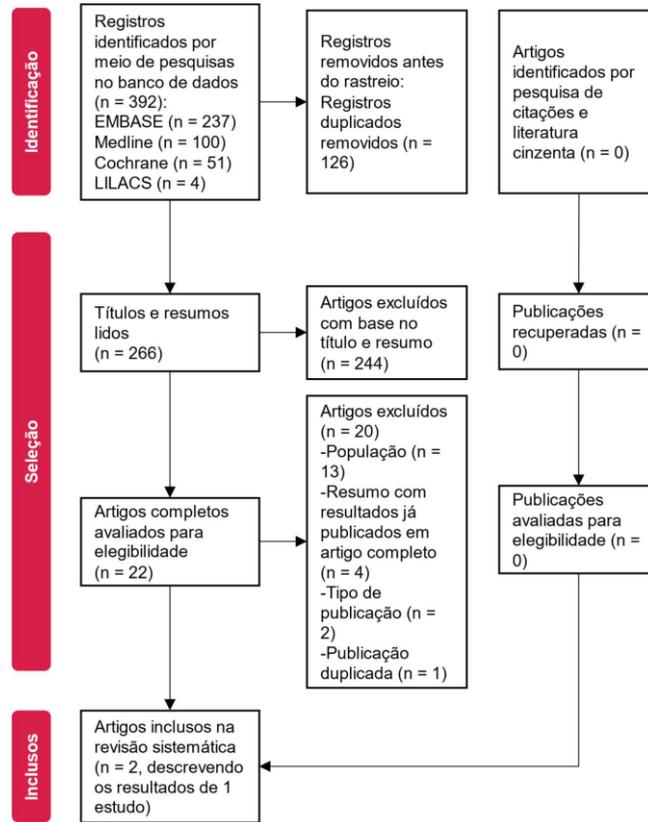
	<p>consultado, sendo responsável pela decisão final.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 31].</p>		
--	---	--	--

**Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados**

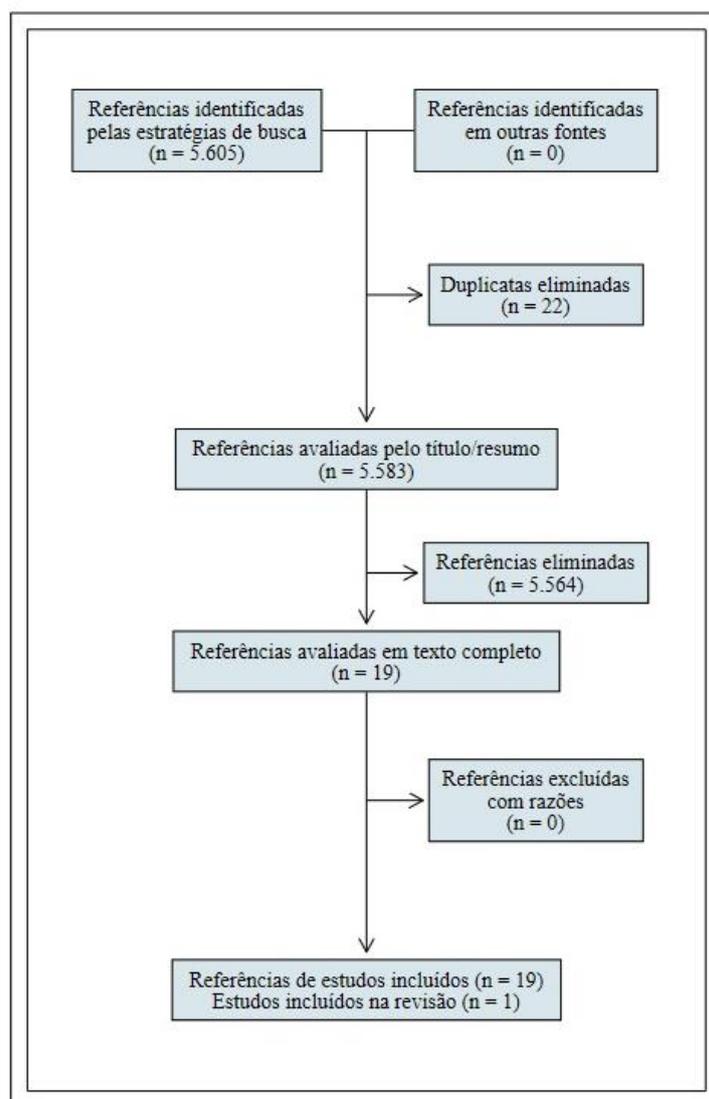
- Não fica claro qual plataforma o PROPONENTE utilizou para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. Aparentemente o processo de seleção foi realizado da forma correta (dois revisores e um terceiro revisor para avaliação dos conflitos), porém não é possível afirmar que a seleção e extração dos dados foi feita de forma mascarada, pois essa informação não foi relatada pelo PROPONENTE de forma clara.
- Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan<sup>6</sup>) e extração dos dados (Word) e realizaram as duas etapas em duplicata e de forma mascarada. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

**Figura 1.** Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE

Identificação de publicações por meio de bancos de dados e registros



**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



#### Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre os fluxogramas apresentados pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas, data de busca e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.
- O PROPONENTE utilizou um formato de fluxograma adequado, porém no item ‘Artigos excluídos (n=20)’, a justificativa “Resumo com resultados já publicados em artigo completo” não é uma justificativa para exclusão de referências de acordo com o *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*<sup>5</sup>. Além disso, aparentemente 1 estudo excluído por texto completo deveria ter sido excluído na primeira etapa de seleção, já que sua justificativa foi

“publicação duplicada” [documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219\_PTC - Revisão Sistemática, página 32].

- Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (EMBARC), porém identificaram 19 publicações relatando os resultados deste ECR.

**Quadro 11.** Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE excluiu 20 publicações após a segunda etapa da seleção, listadas com razões para exclusão no Anexo 2. Artigos excluídos após leitura completa do documento submetido pelo PROPONENTE [20242000219_PTC - Revisão Sistemática – páginas 63 e 64]. As causas de exclusão foram população incorreta, resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo, publicação consiste apenas no desenho do estudo e publicação duplicada.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
-	-

**Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão**

Doze das 20 publicações eliminadas pelo PROPONENTE por texto completo (resumo de congresso) forneceram informações no título/resumo que as classificariam como eliminadas na primeira etapa devido à população de interesse, e sete dos 20 são publicações do estudo EMBARK incluído pelo PROPONENTE.

**Quadro 12.** Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE
------------

Estudo	PICO
Não apresentado.	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Até o momento da finalização deste documento nenhum protocolo de estudo em andamento foi identificado.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O PROPONENTE não realizou buscas em bases de registros de ensaios clínicos, conforme recomendado pelo <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i><sup>5</sup>. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais.</li> <li>• O PARECERISTA realizou buscas por ensaios clínicos nas bases de protocolos <i>Clinicaltrials.gov</i> e WHO-ICTRP, porém até o momento da finalização deste documento nenhum protocolo de estudo em andamento foi identificado.</li> </ul>

## 7.5. Resultados

### 7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de um mesmo ensaio clínico publicado em dois artigos diferentes, o estudo EMBARK, com três braços comparando enzalutamida + leuprorrelina *versus* enzalutamida em monoterapia *versus* leuprorrelina + placebo. Foram apresentados dados de sobrevida livre de metástases, sobrevida global, progressão do PSA, primeiro uso de antineoplásico, metástase à distância, reinício de qualquer terapia hormonal, progressão sintomática, primeiro evento esquelético sintomático, primeira deterioração no escore FACT-P, qualidade de vida e eventos adversos de forma narrativa e entre tabelas e figuras.

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (EMBARK), porém identificaram 19 publicações relatando os resultados deste ECR<sup>7</sup>. Deste modo, as 19 publicações foram consideradas e,

dentre estas, foram descritos os resultados do estudo de Freeland et al 2023. Assim, destaca-se que o mesmo estudo foi alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos, contudo, a população estudada é a mesma e não sofreu adições.

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

**Tabela 8.** Características clínicas e demográficas de base da população do estudo EMBARK.

Característica	Enzalutamida + Leuprorrelina (N = 355)	Placebo + leuprorrelina (N = 358)
Idade mediana (intervalo) — ano	69 (51–87)	70 (50–92)
Grupo de idade — n. (%)		
<65 anos	81 (22,8)	91 (25,4)

Característica	Enzalutamida + Leuprorrelina (N = 355)	Placebo + leuprorrelina (N = 358)
65 a <75 anos	201 (56,6)	180 (50,3)
≥75 anos	73 (20,6)	87 (24,3)
Raça ou grupo étnico — n. (%)†		
Branco	293 (82,5)	301 (84,1)
Asiático	26 (7,3)	26 (7,3)
Negro	16 (4,5)	16 (4,5)
Índio americano ou nativo do Alasca	4 (1,1)	1 (0,3)
Nativo do Havaí ou outra ilha do Pacífico	1 (0,3)	0
Outros	5 (1,4)	9 (2,5)
Não reportado	10 (2,8)	5 (1,4)
Região geográfica — n. (%)		
América do Norte	144 (40,6)	137 (38,3)
Europa	130 (36,6)	128 (35,8)
Restante do mundo	81 (22,8)	93 (26,0)
Escore de Performance ECOG — n. (%)‡		
0	328 (92,4)	336 (93,9)
1	26 (7,3)	21 (5,9)
>1	1 (0,3)	0
Dados faltantes	0	1 (0,3)
Tempo de duplicação do PSA — n. (%)		
≤3 m	69 (19,4)	80 (22,3)
>3 a 6 m	187 (52,7)	142 (39,7)
>6 a 9 m	98 (27,6)	135 (37,7)
Dados faltantes	1 (0,3)	1 (0,3)
Mediana do tempo de duplicação do PSA (intervalo) — m§	4,6 (0,9–9,6)	5,0 (1,1–10,8)
Nível sérico de PSA mediano (intervalo) — ng/ml	5,0 (1,0–308,3)	5,5 (1,1–163,3)
Hormonioterapia prévia — n. (%)		
Sim	107 (30,1)	113 (31,6)
Não	248 (69,9)	245 (68,4)
Terapia definitiva primária — n. (%)		
Apenas prostatectomia	90 (25,4)	75 (20,9)
Apenas radioterapia	86 (24,2)	104 (29,1)
Prostatectomia e radioterapia	179 (50,4)	179 (50,0)

Fonte: Adaptado de Freedland, et al., 2023 [21]. PSA: antígeno prostático específico. \*As porcentagens podem não totalizar 100 devido ao arredondamento. †Raça ou etnia foi relatada pelos pacientes. A categoria "Outros" inclui pacientes que se identificaram como múltiplas raças ou grupos étnicos. ‡As pontuações de status de desempenho do Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) variam de 0 a 5, com pontuações mais altas indicando maior

**Quadro 14.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	Publicação (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Principais critérios de inclusão e exclusão	Financiamento
EMBARK (NCT02319837)	Freedland 2023	224 centros 17 países da Europa, Américas, Ásia e Oceania  Ambulatorial	ECR	Adultos com câncer de próstata com recorrência bioquímica com alto risco já tratados com intensão curativa  (n = 1.068)  – Idade média de 69 anos (variação de 49 a 93) – Nível médio de PSA de 5,2 ng/ml (variação de 1,0 a 308,3) – ~92% com ECOG =0	Braço 1: Enzalutamida 4 capsulas de 40mg uma vez ao dia/mês + leuprorrelina 1 injeção intramuscular ou subcutânea a cada 12 semanas (n=355)  Braço 2: Enzalutamida 4 capsulas de 40mg uma vez ao dia/mês (n=355)	Leuprorrelina 1 injeção intramuscular ou subcutânea a cada 12 semanas + 4 capsulas de placebo/dia (n=358)	Sobrevida livre de metástases  Tempo para progressão do PSA  Tempo até o uso de nova terapia antineoplásica  Sobrevida global  Metástases distantes  Reinício da terapia hormonal  Desenvolvimento de resistência à castração	<i>Critérios de inclusão:</i> - Câncer de próstata confirmado sem diferenciação hormonal. - Inicialmente tratado por radioterapia ou prostatectomia radical, ou ambas, com intensão curativa. - PSA dobrado nos últimos 9 meses. - Testosterona sérica maior ou igual a 150ng/dL. - ECOG 0 ou 1.	Pfizer  Colaboração: Astellas Pharma

							<p>Sintomas da progressão</p> <p>Primeiro evento esquelético sintomático</p> <p>Deterioração da qualidade de vida</p> <p>Tempo de seguimento: até 98 meses</p>	<p><i>Critérios de exclusão:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Qualquer evidência de metástases.</li> <li>- Terapia hormonal prévia.</li> <li>-</li> <li>- Tratamentos anteriores com quimioterapia ou enzalutamida ou outros.</li> <li>- Tratamento prévio com biológicos.</li> <li>- Histórico de outro câncer invasivo.</li> </ul>	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*ECOG: Performance Status Scale; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; PSA: Antígeno Prostático Específico (Prostate Specific Antigen).*

### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou apenas as características principais dos participantes na Tabela 8. Características clínicas e demográficas do estudo EMBARK. (Quadro 13 acima)
- Os PARECERISTAS pontuam que o tratamento era suspenso na semana 36 se o nível de PSA fosse inferior a 0,2 ng por mililitro e reiniciado quando o nível de PSA estivesse em pelo menos 5,0 ng por mililitro (se o paciente não tivesse prostatectomia radical anterior) ou pelo menos 2,0 ng por mililitro (se o paciente já tivesse prostatectomia radical anteriormente). O número de pacientes que suspenderam o tratamento diferiu entre os grupos<sup>11</sup>. Sobre os pacientes que tiveram seu tratamento suspenso na semana 36:

Grupo de tratamento	Número de pacientes que suspenderam tratamento	Mediana de tempo de suspensão em meses	% pacientes que não receberam tratamento por mais de 24 meses*	Duração mediana do tratamento**
Enzalutamida + leuprorrelina	321 de 353 (90,9%)	20,2 (variação de 5,7 a 87,9)	43,9%	32,4 meses (variação de 0,1 a 83,4)
Leuprorrelina + placebo	240 de 354 (67,8%)	16,8 (variação de 3,4 a 83,0)	32,1%	35,4 meses (variação de 0,7 a 85,7)
Enzalutamida monoterapia	304 de 354 (85,9%)	11,1 (variação de 2,3 a 84,9)	20,4%	45,9 meses (variação de 0,4 a 88,9)

\*% pacientes entre os que suspenderam o tratamento.

\*\*excluindo a suspensão de tratamento

- Digno de nota, os PARECERISTAS identificaram ao longo das publicações do estudo EMBARK que: *“Data were collected by the investigators, analyzed by statisticians who were employed by the sponsors, and interpreted by the authors, some of whom are employees of the sponsors”* em tradução livre: “Dados foram coletados pelos pesquisadores, analisados pelos estatísticos que foram empregados pelos financiadores, e interpretados pelos autores, alguns dos quais são empregados dos financiadores”.

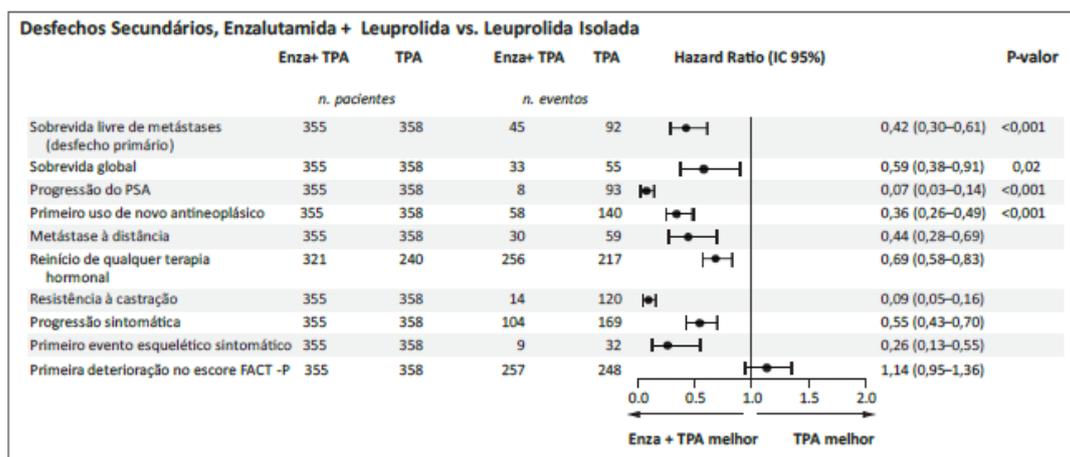
### 7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do estudo incluído nas páginas 32 a 43 do documento 20242000219\_PTC - Revisão Sistemática, onde as Figuras 8, 9 e 10 e a tabela 9 resumem os principais resultados do estudo incluído EMBARK.

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado que os PROPONENTES e descrevem abaixo seus resultados extraídos das publicações localizadas, principalmente do texto completo Freedland 2023.

**Quadro 15.** Resultados, considerando desfechos de eficácia, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE

**Figura 9. Desfechos secundários do EMBARK (análise por intenção de tratar).**



**Quadro 16.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Qualidade de vida
Freedland 2023	<p><i>Hazard Ratio</i> [HR: 0,59 (IC 95% 0,38 a 0,91)] IC compatível com redução de 62% a 9% no risco de morte com uso de enzalutamida + leuprorrelina comparado a leuprorrelina.</p> <p>Grupo enzalutamida + leprolida: 33 eventos / 355 participantes Grupo Leuprorrelina: 55 eventos / 358 participantes</p> <p>A morte ocorreu em 33 pacientes no grupo enzalutamida + leuprorrelina e em 42 pacientes no grupo monoterapia. A sobrevivida global em 5 anos foi 92,2% (88,7 a 94,7) no grupo enzalutamida + leuprorrelina e 89,5% (85,6 a 92,4) no grupo enzalutamida monoterapia</p>	<p><i>Sobrevida livre de metástases:</i> HR: 0,42 (IC 95% 0,30 a 0,61)* IC compatível com redução de 70% a 39% no risco de progressão com uso de enzalutamida + leuprorrelina comparado a leuprorrelina, em um tempo de seguimento de 60,7 meses</p> <p>Grupo enzalutamida + leprolida: 45 eventos / 355 participantes Grupo Leuprorrelina: 92 eventos / 358 participantes</p> <p><i>Sobrevida livre de progressão de PSA:</i> HR: 0,07 (IC 95% 0,03 a 0,14) IC compatível com redução de 86% a 97% no risco de progressão do PSA com uso de enzalutamida + leuprorrelina comparado a leuprorrelina, em um tempo de seguimento de 60,7 meses</p> <p>Grupo enzalutamida + leprolida: 8 eventos / 355 participantes Grupo Leuprorrelina: 93 eventos / 358 participantes Tempo de acompanhamento: 5 anos</p> <p>*Hazard Ratio para metástase ou morte</p>	<p><i>Primeira piora da qualidade de vida pela ferramenta FACT-P (escore total):</i> HR: 1,14 (IC 95% 0,95 a 1,36) IC compatível com redução de 5% a um aumento de 36% do risco de piora da qualidade de vida com uso de enzalutamida + leuprorrelina comparado a leuprorrelina</p> <p>Grupo enzalutamida + leprolida: 257 eventos / 355 participantes Grupo Leuprorrelina: 248 eventos / 358 participantes</p>

FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate; IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; HR: Hazard ratio; RR: Risco Relativo. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências, Quadro 22).

**Quadro 17.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	[Eventos adversos graves]	[Qualquer evento adverso]
Freeland 2023	<p>Risco Relativo [RR 1,10 (IC 95% 0,89 a 1,36)]</p> <p>IC compatível com redução de 11% a um aumento de 36% do risco de eventos adversos graves com o uso de enzalutamida + leuprorrelina comparado à leuprorrelina</p> <p>Grupo enzalutamida + leuprorrelina: 123 eventos / 353 participantes</p> <p>Grupo leuprorrelina: 112 eventos / 354 participantes</p> <p>Os eventos adversos que levaram à morte foram 6 no grupo enzalutamida + leuprorrelina e 3 no grupo leuprorrelina; nenhum foi considerado relacionado ao tratamento conforme investigador.</p>	<p>RR 1,00 (IC 95% 0,97 a 1,02)</p> <p>IC compatível com redução de 3% a um aumento de 2% do risco de quaisquer eventos adversos com o uso de enzalutamida + leuprorrelina comparado à leuprorrelina</p> <p>Grupo enzalutamida + leuprorrelina: 343 eventos / 353 participantes</p> <p>Grupo leuprorrelina: 345 eventos / 354 participantes</p>

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR: Risco Relativo. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências, Quadro 22).

<b>Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e em figuras.</li> <li>• A duração do acompanhamento foi definida como o tempo desde a randomização até a data de corte dos dados. O acompanhamento médio para a sobrevida livre de metástase foi de 60,7 meses no grupo de associação, 60,6 meses no grupo de leuprorrelina isolada e 60,7 meses no grupo de enzalutamida monoterapia. O acompanhamento médio para a sobrevida global foi de 66,0 meses no grupo de associação, 66,2 meses no grupo de leuprorrelina isolada e 64,5 meses no grupo enzalutamida monoterapia.</li> <li>• Os PARECERISTAS, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados. Os PARECERISTAS apresentaram os cálculos de Hazard Ratio realizados pelo estudo EMBARK juntamente com o número de eventos por grupo para os desfechos de eficácia sobrevida global, sobrevida livre de</li> </ul>

progressão (sobrevida livre de metástase e sobrevida livre de progressão do PSA) e tempo até a deterioração da qualidade de vida. Os desfechos de segurança tiveram seus riscos relativos calculados pelos PARECERISTAS a partir dos dados localizados na Tabela 2. Eventos adversos apresentada na publicação Freedland 2023.

- No estudo EMBARK, foi observado benefício da enzalutamida + leuprorrelina em comparação com a leuprorrelina na sobrevida global (HR: 0,59; IC 95% 0,38 a 0,91), sobrevida livre de metástases (HR: 0,42; IC 95% 0,30 a 0,61) e no risco de progressão do PSA (HR: 0,07; IC 95% 0,03 a 0,14). No desfecho a qualidade de vida, o IC 95% corresponde com pequena redução como a um aumento do risco de piora da qualidade de vida (HR: 1,14; IC 95% 0,95 a 1,36).
- Quanto aos desfechos de segurança, o estudo EMBARK relatou uma taxa de eventos adversos graves de 34,8% no grupo enzalutamida + leuprorrelina e de 31,6% no grupo leuprorrelina. As taxas de quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.

### 7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

**Quadro 18.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

<b>Critérios</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Ferramenta</b>	Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)	Adequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) <sup>7</sup>
<b>Revisores envolvidos</b>	Não informado	Inadequado.	Dois revisores de forma independente
<b>Resolução divergências</b>	Não informado	Inadequado.	Terceiro revisor

**Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos**

O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, enquanto os PARECERISTAS utilizaram a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar uma avaliação parcialmente adequada.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi apresentada de forma narrativa e os resultados foram copiados abaixo.

Os desfechos avaliados possuíam risco de viés baixo, pois não houve incertezas sobre a presença de vieses no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, fragilidades na forma de medição do resultado ou risco de seleção do resultado relatado. (Figura 11).

[Texto transferido do documento 20242000218\_PTC - Revisão Sistemática – página 44]

**Quadro 19.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo	EMBARK (Freedland 2023)
Geração da sequência de alocação	<p style="text-align: center;"><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>“Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label) (Fig. S1 in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org). Randomization was stratified according to PSA level at screening, PSA doubling time, and previous hormonal therapy.”</i></p> <p>Justificativa: Apesar de não estar claro se foi usado um programa de computador, muito provavelmente, considerando que foram empregadas três características</p>

		diferentes para estratificação da randomização, houve a utilização de um programa adequada.
Sigilo de alocação		<b>BAIXO RISCO</b> Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um método de alocação centralizada.
Mascaramento (participantes/equipe)	Sobrevida global	<b>BAIXO RISCO</b> Citação: <i>“Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive <b>enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)</b>”</i> Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Sobrevida livre de progressão	<b>BAIXO RISCO</b> <i>Idem acima</i>
	Eventos adversos graves	<b>BAIXO RISCO</b> Citação: <i>“Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive <b>enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)</b>”</i> Justificativa: apesar deste desfecho provavelmente ser influenciado por falta de mascaramento dos participantes e equipe, o grupo leuprorrelina recebeu placebo da enzalutamida.
	Quaisquer eventos adversos	<b>BAIXO RISCO</b> <i>Idem acima</i>
	Qualidade de vida	<b>BAIXO RISCO</b> <i>Idem acima</i>
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Sobrevida global	<b>BAIXO RISCO</b> Citação: <i>“Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive <b>enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)</b>”</i> Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores.
	Sobrevida livre de progressão	<b>BAIXO RISCO</b> Citação: <i>“Metastasis-free survival was determined on the basis of imaging-based assessment of disease and monitoring of survival status. Imaging-based assessment of disease, defined according to Response Evaluation Criteria for Solid Tumors,</i>

		<p><i>version 1.1, was determined by blinded independent central review with the use of conventional CT or MRI and whole-body radionuclide bone scans to identify bone disease.”</i></p> <p><i>“PSA and testosterone levels were quantified by a central laboratory. Patients and site investigators were unaware of the PSA levels during the treatment period.”</i></p> <p>Justificativa: o desfecho foi avaliado por um comitê independente.</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Citação: <i>“Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)”</i></p> <p>Justificativa: o grupo leuprorrelina recebeu placebo da enzalutamida, assim, apesar deste desfecho provavelmente ser influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores, não era possível saber para qual grupo os participantes foram alocados.</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p><b>BAIXO RISCO</b> Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p><b>BAIXO RISCO</b> Idem acima</p>
Dados incompletos	Sobrevida global	<p><b>ALTO RISCO</b></p> <p>Justificativa: dos 1.068 participantes que foram randomizados para o estudo, 713 foram considerados para as análises deste RAC, pois correspondiam aos grupos enzalutamida + leuprorrelina e leuprorrelina. Desses 713, 353 foram perdidos ao longo do estudo, um total de 49,5%. Além disso, as perdas foram desbalanceadas entre os grupos: 148/355 no grupo enzalutamida + leuprorrelina e 205/358 no grupo leuprorrelina.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p><b>ALTO RISCO</b> Idem acima</p>
	Eventos adversos graves	<p><b>ALTO RISCO</b> Idem acima</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p><b>ALTO RISCO</b> Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p><b>ALTO RISCO</b> Idem acima</p>

Relato seletivo dos desfechos	<p style="text-align: center;"><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Justificativa: aparentemente os desfechos, seus tempos de seguimento e formas de avaliação planejados nos protocolos registrados de forma prospectiva (NCT02319837; MDV3100-13; C3431004; EudraCT2014-001634-28) e foram relatados ao longo das publicações com resultados.</p>
Outros vieses	<p style="text-align: center;"><b>BAIXO RISCO</b></p> <p>Justificativa: não foram identificados outros vieses na condução do estudo.</p>

**Figura 3.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

**Figura 11.** Risco de viés metodológico do estudo EMBARK, incluso na revisão sistemática.

Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global		
Sobrevida livre de metástases	+	+	+	+	+	+	+	Baixo risco
Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	!	Algumas preocupações
Tempo até terapia neoplásica	+	+	+	+	+	+	-	Alto risco
Duração do tratamento	+	+	+	+	+	+		
Qualidade de vida	+	+	+	!	+	+		
Segurança	+	+	+	+	+	+		
							D1	Processo de randomização
							D2	Desvios das intervenções pretendidas
							D3	Dados de desfechos faltantes
							D4	Avaliação do desfecho
							D5	Seleção do desfecho reportado

**Figura 4.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

GERAÇÃO DA SEQUÊNCIA DE ALOCAÇÃO	+
SÍGLIO DE ALOCAÇÃO	+
MASCARAMENTO (PARTICIPANTES/EQUIPE); SOBREVÍDA GLOBAL	+
MASCARAMENTO (PARTICIPANTES/EQUIPE); SOBREVÍDA LIVRE DE PROGRESSÃO	+
MASCARAMENTO (PARTICIPANTES/EQUIPE); EVENTOS ADVERSOS GRAVES	+
MASCARAMENTO (PARTICIPANTES/EQUIPE); QUALISQUER EVENTOS ADVERSOS	+
MASCARAMENTO (PARTICIPANTES/EQUIPE); QUALIDADE DE VIDA	+
MASCARAMENTO (PARTICIPANTES/EQUIPE); TAXA DE RESPOSTA TUMORAL COMPLETA	+
MASCARAMENTO DOS AVALIADORES DOS DESFECHOS; SOBREVÍDA GLOBAL	+
MASCARAMENTO DOS AVALIADORES DOS DESFECHOS; SOBREVÍDA LIVRE DE PROGRESSÃO	+
MASCARAMENTO DOS AVALIADORES DOS DESFECHOS; EVENTOS ADVERSOS GRAVES	+
MASCARAMENTO DOS AVALIADORES DOS DESFECHOS; QUALISQUER EVENTOS ADVERSOS	+
MASCARAMENTO DOS AVALIADORES DOS DESFECHOS; QUALIDADE DE VIDA	+
MASCARAMENTO DOS AVALIADORES DOS DESFECHOS; TAXA DE RESPOSTA COMPLETA	+
DADOS INCOMPLETOS; SOBREVÍDA GLOBAL	-
DADOS INCOMPLETOS; SOBREVÍDA LIVRE DE PROGRESSÃO	-
DADOS INCOMPLETOS; EVENTOS ADVERSOS GRAVES	-
DADOS INCOMPLETOS; QUALISQUER EVENTOS ADVERSOS	-
DADOS INCOMPLETOS; QUALIDADE DE VIDA	-
DADOS INCOMPLETOS; TAXA DE RESPOSTA COMPLETA	-
RELAIO SELETIVO DOS DESFECHOS	+
OUTROS VIESES	+

EMBARC (Freedland 2023)

### Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Segundo o PROPONENTE, o risco de viés do estudo EMBARK, avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0, foi baixo para maioria dos domínios. Esta informação consta no documento 20242000219\_PTC Revisão Sistemática, página 44. Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés com a ferramenta RoB e o estudo foi penalizado principalmente devido à grande quantidade de perdas.

#### 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

**Quadro 20.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

**Tabela 10. Tabela síntese de evidências utilizando a metodologia GRADE.**

Desfecho	Qualidade de evidência (GRADE)	Efeito do tratamento (IC 95%)	Efeito absoluto (para cada 100 pessoas tratadas, com horizonte temporal de 5 anos)
<b>Enzalutamida + leuprorrelina (n=355) vs. placebo + leuprorrelina (n=358)</b>			
SLM	Alta	HR 0,42 (0,3 a 0,61)	16 óbitos ou metástases a menos (12 a 19)
SG	Moderada (1)	HR 0,59 (0,38 a 0,91)	5 óbitos a menos (2 a 8)
Tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica	Alta	HR 0,36 (0,26 a 0,49)	21 pessoas a menos progridem para outra terapia antineoplásica (17 a 25)
Tempo até progressão do PSA	Alta	HR 0,07 (0,03 a 0,14)	27 pessoas a menos progridem o PSA (25 a 29)
Suspensão do tratamento na semana 36*	Alta	90,9% vs. 67,8%	23 pessoas a mais podem suspender o tratamento (20 a 26)
Qualidade de vida (tempo até primeira deterioração no FACT-P)	Moderada (1)	HR 1,14 (0,95 a 1,36)	ND
Segurança (eventos grau 3/4)*	Moderada (1)	46,5% vs. 42,7%	4 eventos a mais (-1 a 9)

1: evidência rebaixada por imprecisão na estimativa de efeito. \*Intervalo de confiança calculado utilizando aproximação binomial devido à indisponibilidade da informação na publicação do artigo. ND: não disponível; SLM: sobrevida livre de metástases; SG: sobrevida global; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; HR: *hazard ratio*; PSA: antígeno prostático específico.

**Quadro 21.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

<b>Enzalutamida + leuprorrelina pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica em alto risco (RBQ)</b>						
<b>População:</b> pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica em alto riscos (RBQ)						
<b>Contexto:</b> ambulatorial						
<b>Intervenção:</b> enzalutamida + leuprorrelina						
<b>Comparação:</b> leuprorrelina + placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com leuprorrelina	Risco com enzalutamida + leuprorrelina				
<b>Sobrevida global</b>	128 por 1.000 em 5 anos	<b>78 por 1.000</b> (51 para 117)	<b>HR 0.59</b> (0.38 para 0.91)	713 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Enzalutamida + leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida global quando comparada à leuprorrelina
<b>Sobrevida livre de progressão</b> (sobrevida livre de metástases)	286 por 1.000 em 5 anos	<b>132 por 1.000</b> (96 para 186)	<b>HR 0.42</b> (0.30 para 0.61)	713 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Enzalutamida + leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida livre de metástases quando comparada à leuprorrelina.
<b>Sobrevida livre de progressão</b> (progressão do PSA)	300 por 1.000 em 5 anos	<b>25 por 1.000</b> (11 para 49)	<b>HR 0.07</b> (0.03 para 0.14)	713 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Enzalutamida + leuprorrelina provavelmente aumenta sobrevida livre de progressão do PSA quando comparada à leuprorrelina
<b>Eventos adversos graves</b>	316 por 1.000	<b>348 por 1.000</b> (282 para 430)	<b>RR 1.10</b> (0.89 para 1.36)	713 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,b</sup>	Enzalutamida + leuprorrelina pode aumentar a incidência de eventos adversos graves quando comparada à leuprorrelina
<b>Quaisquer eventos adversos</b>	975 por 1.000	<b>975 por 1.000</b> (945 para 994)	<b>RR 1.00</b> (0.97 para 1.02)	713 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	Enzalutamida + leuprorrelina provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer

<b>Qualidade de vida</b> (tempo até deterioração pelo FACT-P)	692 por 1.000	<b>723 por 1.000</b> (257 para 355)	<b>HR 1.14</b> (0.95 para 1.36)	713 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa <sup>a,c</sup>	eventos adversos quando comparada à leuprorrelina. Enzalutamida + leuprorrelina pode piorar a qualidade de vida quando comparada à leuprorrelina.
--	---------------	--	------------------------------------	----------------	------------------------------	--

\*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança. Para as medidas de tempo para evento, foi adotado a proporção de pacientes com evento de 5 anos relatados no estudo EMBARK.

**Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group**

**Alta:** há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

**Moderada:** há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

**Baixa:** a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

**Muito baixa:** há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

**Explicações**

a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução em um nível).

b. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução ou aumento do risco de eventos adversos graves (redução de um nível).

c. Imprecisão: intervalo de confiança contempla aumento ou diminuição do risco de piora da qualidade de vida (redução de um nível).

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<ul style="list-style-type: none"> <li>• O PROPONENTE realizou a avaliação da certeza das evidências pelo sistema GRADE tendo como referência o estudo EMBARK, assim como os PARECERISTAS.</li> <li>• O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas era de moderada a alta certeza da evidência.</li> <li>• Os PARECERISTAS consideraram a evidência de certeza variando de moderada a baixa, devido principalmente às limitações metodológicas (alto risco de viés de atrito). Eles julgaram a certeza da evidência como moderada para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e quaisquer eventos adversos, baixa para eventos adversos graves e para qualidade de vida.</li> </ul>

## 7.6 Discussão e conclusões

**Quadro 22.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	<p>“A revisão sistemática sobre a efetividade de enzalutamida no tratamento de pacientes com CPHSnm em RBQ identificou o estudo EMBARK, um estudo internacional de Fase 3, randomizado, controlado por placebo. O estudo EMBARK avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA ou enzalutamida monoterapia versus TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Os achados do estudo, envolvendo 1068 pacientes, revelam uma</p>	<p>Há evidências de certeza baixa a moderada, originadas de um ECR (EMBARK).</p> <p>Os resultados desse ECR indicaram que a enzalutamida associada à leuprorrelina, quando comparada à leuprorrelina:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provavelmente aumenta a sobrevida global (HR 0,59; IC 95% 0,38 a 0,91; moderada certeza da evidência);</li> <li>• Provavelmente aumenta a sobrevida livre de metástase (HR 0,42; IC 95% 0,30 a 0,61;</li> </ul>

	<p>redução no risco de metástase ou morte para pacientes tratados com enzalutamida, estabelecendo um novo padrão para o manejo dessa condição.</p> <p>Os resultados mostram benefícios de alto significado clínico, além de oferecer a possibilidade de interromper o tratamento com segurança na 37ª semana. O tratamento não compromete significativamente a qualidade de vida ou aumenta significativamente os eventos adversos graves, o que destaca sua alta tolerabilidade e segurança.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 47].</p>	<p>moderada certeza da evidência);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Provavelmente aumenta o tempo até a progressão do PSA (HR 0,07; IC 95% 0,03 a 0,14; moderada certeza da evidência);</li> <li>• Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves (RR 1,10; IC 95% 0,89 a 1,36; baixa certeza da evidência);</li> <li>• Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,02; baixa certeza da evidência);</li> <li>• Pode piorar a qualidade de vida (HR 1,14; IC 95% 0,95 a 1,36; baixa certeza da evidência).</li> </ul>
<p><b>Limitações</b></p>	<p>Não apresentado.</p>	<p>As evidências são oriundas de um único ECR com três braços avaliando enzalutamida + leuprorrelina <i>versus</i> leuprorrelina + placebo <i>versus</i> enzalutamida em monoterapia. Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito.</p>

		<p>Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.</p>
<p><b>Conclusões</b></p>	<p>“Os resultados do estudo EMBARK trazem uma contribuição importante para o tratamento do câncer de próstata, ao demonstrar que a adição de enzalutamida ao regime de tratamento para CPHSnm com RBQ de alto risco oferece benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes. Esses resultados reforçam a necessidade de incluir a enzalutamida em combinação com TPA como estratégia no tratamento de CPHSnm com RBQ. Este avanço representa um progresso não apenas na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas também na eficácia do manejo do câncer de próstata, destacando o potencial da enzalutamida para reduzir o impacto econômico futuro e transformar o padrão de cuidado nessa condição.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000219_PTC - Revisão Sistemática, página 47].</p>	<p>Apenas um ECR com três braços foi encontrado, avaliando enzalutamida + leuprorrelina <i>versus</i> leuprorrelina + placebo <i>versus</i> enzalutamida em monoterapia.</p> <p>A enzalutamida + leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida global, a sobrevida livre de metástases, o tempo até a progressão do PSA e ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos.</p> <p>Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e piorar a qualidade de vida.</p> <p>Devido às limitações metodológicas do estudo e a imprecisão dos resultados, há limitações quanto às conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento associado à leuprorrelina em comparação com a leuprorrelina + placebo. Além disso, não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida associada à leuprorrelina com outras opções disponíveis na saúde suplementar.</p>

<b>Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Apesar de PROPONENTE e PARECERISTA terem incluído o mesmo ensaio clínico EMBARK, as conclusões possuem diferenças substanciais.</li> <li>• De acordo com as avaliações dos PARECERISTAS, a enzalutamida associada à leuprorrelina pode aumentar a sobrevida global, a sobrevida livre de metástases, o tempo até a progressão do PSA e ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos e seu efeito é incerto na incidência de eventos adversos graves e no tempo até a deterioração da qualidade de vida, principalmente devido às limitações metodológicas (grande perda de participantes) do estudo e a imprecisão dos resultados.</li> </ul>

### 7.7 Elementos pós-texto

**Quadro 23.** Componentes dos elementos pós-texto.

<b>Elemento</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Inadequadas	O formato das referências precisa ser revisado.

<b>Comentários gerais sobre os elementos pós-texto</b>
Algumas referências da lista apresentada pelo PROPONENTE precisam ser revistas, pois estão escritas em formatos diferentes.

## 8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- ( ) Custos (análise parcial)
- ( x) Custo-efetividade
- ( x) Custo-utilidade
- ( ) Custo-benefício
- ( ) Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente
<p>O PROPONENTE apresentou uma análise do tipo semi-Markov, utilizando tanto curvas de sobrevida, quanto probabilidades de transição para modelar a transição entre os estados de saúde estabelecidos. Os desfechos apresentados foram anos de vida ganhos (AVGs) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQs). Dessa forma, calculou-se a razão de custo efetividade incremental (RCEI) por AVG e razão de custo utilidade incremental (RCUI) por AVAQ ganho.</p> <p><b>Figura 1. Desenho do modelo Semi-Markov.</b></p> <p>RBQ: recidiva bioquímica; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não-metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático.</p> <p>O modelo contém cinco estados de saúde: (1) câncer de próstata hormônio-sensível não metastático</p>

(CPHSnm) de alto risco, (2) câncer de próstata hormônio-sensível metastático (CPHSm), (3) câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm), (4) câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e (5) morte.

Ademais, o PROPONENTE considera que uma proporção de pacientes irá suspender o tratamento, conforme o estudo EMBARK.

*" Com relação à enzalutamida, considerou-se que 90,9% dos pacientes interrompem o tratamento, conforme observado no estudo EMBARK, enquanto 67,8% interrompem com TPA [21]. A necessidade de reiniciar a terapia com o tratamento inicial ou utilizar tratamento subsequente também foi incluída no modelo, sendo utilizados os traçados do modelo Semi-Markov da análise de custo-efetividade da presente submissão."*

[20242000219\_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 12 e 13]

Destaca-se que o PROPONENTE se baseou nas diretrizes da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para fonte de informação de posologia, quando seria mais apropriado citar bulas registradas na ANVISA.

*" A posologia dos medicamentos foi determinada a partir da bula de cada medicamento, com a posologia de carboplatina, cisplatina, cabazitaxel e docetaxel sendo determinadas a partir das recomendações dos guidelines da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para próstata [31] (Tabela 8)."*

[20242000219\_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 12]

Outro ponto de atenção é que o PROPONENTE justifica que a enzalutamida é isenta de ICMS, assim como outros medicamentos antineoplásicos, e, portanto, apresenta o resultado do caso base conforme o preço-fábrica 0% e a análise de sensibilidade com preço-fábrica 18%.

" O preço praticado de enzalutamida e de outros tratamentos antineoplásicos é definido por tabela CMED. No entanto, a incidência de impostos é definida pelo Convênio ICMS/162/94, que autoriza estados e o Distrito Federal a conceder isenção de ICMS em operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer. Dessa maneira, o valor de referência para compra dos medicamentos antineoplásicos PF 0%, devido à adesão de 24 dos 26 estados Brasileiros, e por retratar o que é de fato praticado no mercado (com exceção de pembrolizumabe, que não está listado no convênio)."

[20242000219\_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 21]

De maneira geral, a ANS utiliza o preço de fábrica e o ICMS de 18% para todas as análises. Deste modo, preserva-se a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição. Eventuais variações do preço podem ser apresentadas em análise de sensibilidade.

## 8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

**Quadro 24.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado
<b>Horizonte temporal</b>	30 anos	Adequado, O PROPONENTE considera que a idade média da população com CPHSnm foi de 63,1 anos.
<b>População-alvo</b>	"A população de interesse são homens adultos com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco de desenvolver doença metastática e/ou resistência à castração [22]. A população é composta por pacientes submetidos a tratamento local curativo, depois de esgotadas todas as opções ou inelegibilidade à terapia local, sem terapia hormonal prévia a menos que administrada como terapia	Adequado

	neoadjuvante/adjuvante para tratar câncer de próstata com duração $\leq 36$ meses ou como dose única ou curso curto ( $\leq 6$ meses) de terapia hormonal para PSA em ascensão, mas não nos últimos 9 meses; e sem quimioterapia citotóxica prévia ou terapia biológica sistêmica para câncer de próstata, incluindo imunoterapia. A média de idade da população foi considerada 63,1 anos, de acordo com a literatura médica brasileira sobre o CPHSnm [23].”	
<b>Tecnologia</b>	Conforme o estudo EMBARK: enzalutamida + leuprolida/ leuprorrelina	Adequado
<b>Comparador</b>	Castração química com TPA (leuprorrelina).	Parcialmente adequado, Seria adequado incluir todos os medicamentos com indicação em bula para esta condição no Brasil, isto é, leuprorrelina, gossereleina, triptoreleina e degarelix.
<b>Taxa de desconto anual</b>	5% ao ano	Adequado.
<b>Desfechos de saúde</b>	Anos de vida ganhos (AVGs), anos de vida ajustados por qualidade (AVAQs), custo incremental, razão de custo-efetividade incremental (RCEI – custo incremental/AVG incremental), razão de custo utilidade incremental (RCUI – custo incremental/AVAQ incremental).	Adequado.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Estudo EMBARK para dados sobre a efetividade de enzalutamida e duração do tratamento	Adequado, Entretanto, PROPONENTE não descreve detalhadamente o estudo EMBARK neste anexo, de forma a basear a análise e justificativa para a escolha do mesmo como fonte das informações de efetividade.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</b>	“A qualidade de vida de cada estado de saúde foi calculada utilizando dados de utilidade do EuroQol-5D (EQ-5D) coletadas nos ensaios clínicos com enzalutamida. Uma vez que o estudo EMBARK estudou uma fase precoce da doença e devido à eficácia do tratamento, poucos pacientes progrediram para fases mais avançadas, a qualidade de vida nas fases mais avançadas foi calculada com base em dados de utilidade de outros estudos que investigaram a efetividade	Parcialmente adequado. Seria importante o PROPONENTE utilizar dados de utilidade da população brasileira de forma a ajustar a utilidade, mas dados nacionais dessa natureza são geralmente de baixa certeza.

	<p>de enzalutamida em fases mais avançadas. Para cada estado de saúde, o modelo aplicou o mesmo valor de utilidade para todos os braços de tratamento medicamentoso. Com relação à utilidade no período final da vida, o modelo utilizou esse parâmetro para a qualidade de vida de pacientes nos últimos 3 meses de vida, tendo como fonte o estudo ARCHES.</p> <p>Adicionalmente, o modelo inclui desutilidades relacionadas a eventos adversos (EAs) em combinação com a duração dos EAs para contabilizar o impacto dos EAs na qualidade de vida, conforme apresentado na Tabela 7.”</p> <p>[20242000219_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 19]</p>	
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>“Os custos incluíram a aquisição de medicamentos, administração de medicamentos com necessidade de infusão, eventos adversos, custo de monitorização do tratamento com os medicamentos, e custos de monitorização relacionados ao estado de saúde.”</p>	<p>Parcialmente adequado, As fontes de informação agregam incerteza à análise, uma vez que podem não refletir a realidade. As fontes de informação incluíram:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Posologia da quimioterapia: diretrizes da NCCN;</li> <li>- Custos: tabela CMED, PF 0% e PF 18%;</li> <li>- Uso de recursos de saúde: bulas, e literatura</li> <li>- Monitorização: diretrizes da NCCN;</li> <li>- Custo dos recursos de saúde: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM)</li> <li>- Perfil de segurança: literatura e bula;</li> <li>- Custo dos eventos adversos: Troca de</li> <li>- Informações da Saúde Suplementar (TISS).</li> </ul>
<b>Unidade monetária</b>	Real (R\$)	Adequado.
<b>Método de modelagem</b>	<p>“O modelo utilizado foi do tipo Semi-Markov, que é mais comumente utilizado neste tipo de submissão [24-26]. As principais transições do modelo foram informadas por curvas de sobrevivência, e determinados estados de saúde foram informados por probabilidades fixas de</p>	<p>Adequado</p> <p>Há informações suficientes sobre o tipo de modelo analítico de decisão usado e a justificativa para sua escolha.</p>

	<p>transição. Em linha com a revisão realizada, uma abordagem de Markov com taxas de mortalidade dependentes do tempo no estado de saúde CPHSnm foi considerada a técnica mais apropriada para a modelagem do estudo atual.”</p> <p>“Além disso, o presente modelo necessitou da inclusão de sobrevida global (SG) de diferentes fontes para informar a mortalidade associada a diversos estados de saúde, o que não é possível no modelo de sobrevida particionada.”</p> <p>[20242000219_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 11]</p>	
<b>Pressupostos do modelo</b>	<p>“Em linha com a revisão realizada, uma abordagem de Markov com taxas de mortalidade dependentes do tempo no estado de saúde CPHSnm foi considerada a técnica mais apropriada para a modelagem do estudo atual.”</p> <p>“Assim, como descrito na Figura 1, uma abordagem Semi-Markov foi utilizada nesse modelo, sendo considerada mais apropriada para uma indicação oncológica em estágio inicial.”</p> <p>[20242000219_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 11]</p>	<p>Parcialmente adequado,</p> <p>O PROPONENTE justifica a escolha do modelo adequadamente, porém, não descreve todos os pressupostos estruturais requeridos para validade do modelo de análise de decisão.</p>
<b>Métodos analíticos</b>	Não apresentado.	<p>Inadequado,</p> <p>PROponente não descreve métodos analíticos empregados para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo e ajustes para heterogeneidade.</p>
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Anexo	Planilha reprodutível.

**Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente**

Grande parte do modelo se baseia no estudo EMBARK, o qual não é descrito em detalhes neste anexo. O PROPONENTE considera que suspensão do tratamento ocorre conforme a proporção de pacientes e conforme a duração de suspensão do estudo EMBARK, o que pode não refletir a

realidade. Seria importante ajustar os dados de utilidade conforme a realidade da população brasileira.

As fontes de informação para estimar a frequência e o custo de eventos adversos e monitorização foram diversas e agregam incerteza à análise.

Destaca-se também que há diferenças importantes de detalhamento entre o relatório e a planilha submetidos pelo PROPONENTE.

A planilha prevê um mix de tratamentos TPA, isto é, leuprorelina (88,02%), degarelix (11,65%) e orquiectomia (0,34%). Na aba de custeio, a planilha ainda inclui a bicalutamida (sem indicação para esse estágio de câncer de próstata) e o relugolix (o qual não tem registro na ANVISA) como tratamentos de primeira linha para CPHSnm.

A planilha também esclarece as proporções de pacientes passando do estado "tratamento" para o estado "suspensão de tratamento", isto é, grupo enzalutamida + TPA (90,93%) e TPA (67,80%). Assim como a proporção de pacientes a fazer o caminho inverso mais adiante: grupo enzalutamida + TPA (3,37%) e TPA (4,04%). A duração de tratamento fica em grupo enzalutamida + TPA (60,6 meses) e TPA (55,6 meses).

## 8.2 Resultados

**Quadro 25.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	O PROPONENTE apresenta de maneira satisfatória dos parâmetros de custo e utilização de recursos utilizados na análise de custo-efetividade/ utilidade. Os parâmetros estão descritos tanto no dossiê apresentado quanto na planilha em anexo.	Adequado.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	O PROPONENTE apresenta na tabela 14 a estimativa de custo e efetividade incrementais com cada intervenção.	Adequado, Para cada intervenção, há relato dos valores médios para as principais categorias de custos estimados e

		desfechos de interesse, assim como relato da RCEI.
<b>Análise de sensibilidade</b>	<p>“O modelo também inclui análises de sensibilidade probabilística e determinística. Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo, cada uma variando os parâmetros de acordo com o seu erro padrão e sua distribuição. A variação de cada parâmetro foi obtida através do intervalo de confiança dos estudos de origem. Quando o erro padrão era indisponível ou no caso de estimativas de custo, considerou-se uma variação de <math>\pm 25\%</math> do valor central da estimativa, seguindo as recomendações da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde [64]. Os parâmetros calculados a partir de distribuições paramétricas foram variados utilizando decomposições de Cholesky para SG (tais informações podem ser consultadas no modelo submetido). Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro utilizado no modelo foi modificado individualmente, observando-se os efeitos desta modificação na RCEI e RCU. Para a variação de custos ou parâmetros com intervalo de confiança desconhecido, considerou-se uma redução ou aumento de 25% na estimativa central.”</p>	<p>Parcialmente adequado,</p> <p>Para avaliações econômicas baseadas em um único estudo (EMBARK), seria importante haver descrição do efeito de incertezas na amostragem realizada nas estimativas incrementais de custos e de efetividade; além de descrição do impacto de pressupostos metodológicos (como taxa de desconto e perspectiva da análise).</p>
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não realizado.	Adequado.

**Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente**

O PROPONENTE mostra, em sua análise de sensibilidade, que as variáveis com maior probabilidade de impactar o modelo foram a duração do tratamento com enzalutamida + TPA, o custo de aquisição dessa tecnologia, e a duração da suspensão do tratamento (com enzalutamida + TPA) em meses.

Dessa forma, os PARECERISTAS consideram que:

- (1) Basear, no estudo EMBARK, a duração do tratamento e de sua suspensão pode trazer grande incerteza à análise e não refletir adequadamente a realidade.
- (2) De maneira geral, a ANS utiliza o preço de fábrica e o ICMS de 18% para todas as análises. Deste modo, preserva-se a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição. Eventuais variações do preço podem ser apresentadas em análise de sensibilidade.
  - a. De nota, o PROPONENTE apresentou análise de sensibilidade que considerou todos os medicamentos com PF 18%, com a ressalva *"é importante notar que enzalutamida não está sujeita a ICMS; logo, essa análise de sensibilidade é apenas ilustrativa."* Então, o resultado seria: *"Como resultado dessa simulação, calculou-se custos totais com enzalutamida + TPA de R\$ 517.939 e monoterapia de TPA de R\$ 137.088. Os custos incrementais de enzalutamida + TPA vs. TPA monoterapia foram R\$ 380.851, resultando em uma RCEI (custo/AVG) de R\$ 167.021, e RCUI (custo/AVAQ) de R\$ 171.414."*

[20242000219\_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 22]

**Quadro 26.** Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Fármaco	Custo de tratamento anual	Diferença de custos – anual
Tecnologia-Intervenção Enzalutamida + TPA	R\$ 417.407	R\$303.555
TPA monoterapia	R\$ 113.852	

**Quadro 27.** Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade AVG	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Enzalutamida +TPA	9,29	2,28	R\$ 417.407	R\$ 303.555	R\$ 133.123/ AVG
TPA monoterapia	7,01		R\$ 113.852		
Item	Efetividade AVAQ	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCUI
Enzalutamida +TPA	7,43	2,22	R\$ 417.407	R\$ 380.851	R\$ 136.625/ AVAQ
TPA monoterapia	5,21		R\$ 113.852		

<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente</b>
<p>Observa-se que o PROPONENTE utilizou duas medidas de efetividade, a saber, anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Assim, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 133.123 por ano de vida ganho, e a razão de custo utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 136.625 por ano de vida ajustado por qualidade.</p> <p>O PROPONENTE diz que “para fins de discussão e interpretação de limiar de custo-efetividade na presente análise de custo-efetividade, serão utilizados dados de relação de custo-efetividade incremental de enzalutamida e outros agentes hormonais submetidos em anos anteriores (R\$ 350.000/AVAQ).” (página 12)</p> <p>No resultado, o PROPONENTE coloca: “fica evidente que enzalutamida + TPA é considerada custo-efetiva, uma vez que recentemente, novos agentes hormonais foram incorporados em linhas subsequentes com RCEI superiores a R\$ 350.000/AVAQ, em média.” (página 25)</p>

No entanto, destaca-se que não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.

### 8.3 Discussão e conclusões

**Quadro 28.** Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
<p><b>Principais achados</b></p>	<p>“A análise de custo-efetividade resultou em uma RCUI de R\$ 136.625 por AVAQ de enzalutamida + TPA em comparação à monoterapia com TPA, evidenciando que o tratamento combinado bem abaixo do limiar definido de R\$ 350.000/ AVAQ. Essa RCUI é substancialmente inferior à RCUI de outros medicamentos incorporados recentemente no Rol da ANS para tratamento de câncer de próstata, como darolutamida para CPHSm (R\$ 366.497,06/ AVAQ), darolutamida para CPRCnm (R\$ 502.229,23/ AVAQ) e apalutamida para CPHSm (R\$ 429.143/ AVAQ) [24-26]. A relação de custo-efetividade é amplamente favorecida pela capacidade de interrupção do tratamento em mais de 90% dos pacientes na 37ª semana, um marco inovador no tratamento do câncer de próstata que sustenta sua custo-efetividade e facilita o gerenciamento de despesas pelas fontes pagadoras. Adicionalmente, o regime terapêutico diminui a demanda por tratamentos medicamentosos futuros, que frequentemente possuem custos similares ou superiores ao da enzalutamida, e reduz gastos com o tratamento de metástases.”</p>	<p>Parcialmente adequado, Não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE determinou tal limiar de forma arbitrária.</p>
<p><b>Limitações</b></p>	<p>Não apresentadas.</p>	<p>Inadequado, PROPONENTE não cita as limitações de sua análise, as quais incluem uso de duração de tratamento e proporção de</p>

		<p>pacientes que o suspendem com base em um único estudo (EMBARK), o que pode não refletir a realidade; utilizar dados de PF 0%; além de diversas fontes para definição de frequência e uso de recursos de saúde. Tais escolhas metodológicas podem trazer grandes incertezas à análise, como ilustrado pela análise de sensibilidade do PROPONENTE.</p>
<p><b>Generalizações dos achados</b></p> <p><b>Implicações para a prática</b></p>	<p>“O modelo de custo-efetividade fundamenta-se em dados de um ensaio clínico randomizado amplo (n=1.068), com cinco anos de acompanhamento completos, fornecendo uma perspectiva sólida sobre os impactos a longo prazo de enzalutamida e sua eficácia em prevenir a progressão do câncer de próstata.”</p> <p>Considerando seu perfil de eficácia, segurança e custo-efetividade, a enzalutamida + TPA para pacientes com CPHSnm representa uma opção de alto valor para a saúde suplementar – um tratamento custo-efetivo que previne a progressão do câncer de próstata para estágios metastáticos.”</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Há discussão sobre a capacidade de generalização dos resultados, e há discussão sobre como os achados do estudo se integram com o conhecimento já existente e as recomendações para a prática. No entanto, destaca-se que não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.</p> <p>Ademais, é importante salientar que a porcentagem de pacientes que pode, de fato, interromper o tratamento e a duração dessa interrupção foi bastante diferente entre os grupos tratados. A fonte dessas informações é unicamente o estudo EMBARK, o que pode não refletir a realidade.</p>

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente</b>
<p>A análise do PROPONENTE aparenta ter sido bem conduzida, ainda que com limitações inerentes a modelos, isto é, a tentativa de emular a realidade com base nos dados disponíveis. Nesse sentido, o PROPONENTE considera que uma proporção de pacientes irá suspender o tratamento (aqueles com PSA em concentração baixa) no ciclo 36 por certo período, conforme o estudo EMBARK. Os PARECERISTAS consideram que basear a duração do tratamento e de sua suspensão em um só estudo pode trazer grande incerteza à análise e não refletir adequadamente a realidade.</p> <p>Não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.</p>

Destaca-se também, que o paciente pode retornar ao uso de enzalutamida + TPA ou de TPA se a concentração de PSA voltar a subir após a suspensão do tratamento, sem necessariamente mudar de estado de saúde.

Outro ponto de atenção é que o PROPONENTE justifica que a enzalutamida é isenta de ICMS, assim como outros medicamentos antineoplásicos, e, portanto, apresenta o resultado do caso base conforme o preço-fábrica 0% e a análise de sensibilidade com preço-fábrica 18%. Entretanto, essa variável tem grande impacto sobre o modelo, como evidenciado pelas análises de sensibilidade. As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.

Quanto ao comparador, o PROPONENTE considerou, no relatório, somente a leuprorrelina. Contudo, a planilha submetida pelo PROPONENTE prevê um mix de tratamentos TPA, isto é, leuprorrelina (88,02%), degarelix (11,65%) e orquiectomia (0,34%). Na aba de custeio, a planilha ainda inclui a bicalutamida (sem indicação para esse estágio de câncer de próstata) e o relugolix (o qual não tem registro na ANVISA) como tratamentos de primeira linha para CPHSnm. Os PARECERISTAS consideram que seria adequado incluir todos os medicamentos com indicação em bula para esta condição no Brasil, isto é, leuprorrelina, gossereлина, triptorrelina e degarelix.

Quanto aos dados de utilidade, seria importante o PROPONENTE utilizar dados de utilidade da população brasileira para ajuste de dados de utilidade estrangeiros.

As fontes de informação para estimar a frequência e o custo de eventos adversos e monitorização foram diversas e agregam incerteza à análise.

Destaca-se também que **há diferenças importantes de detalhamento entre o relatório e a planilha submetidos** pelo PROPONENTE.

#### 8.4 Elementos pós-texto

**Quadro 29.** Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
----------	------------	---------------------

<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	As referências relevantes foram citadas e se todas as referências citadas foram apresentadas de modo adequado.

<b>Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

## 9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário<sup>3</sup> e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 9.1 Métodos

**Quadro 30.** Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

<b>Parâmetros</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>	<b>Pareceristas</b>
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	<i>Adequado.</i>	Idem.
<b>Modelo</b>	Estático	<i>Adequado.</i>	Idem.
<b>Perspectiva</b>	Sistema de Saúde Suplementar	<i>Adequado.</i>	Idem.

<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	<i>Adequado.</i>	Idem.
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Enzalutamida + TPA (leuprorrelina)	Inadequado.	Para a análise considerando terapia de privação androgênica, somente a leuprorrelina foi considerada por força da bula de enzalutamida
<b>Comparador</b>	Castração química com TPA (leuprorrelina)	Incerto.	<p>A análise de eficácia mostra benefício mais robusto da enzalutamida em combinação do que em monoterapia. Deste modo, é mais lógico aceitar que os pacientes que já teriam predisposição/indicação de TPA no cenário atual iriam apenas adicionar a enzalutamida à linha de tratamento.</p> <p>De fato, ainda não houve tempo para as diretrizes internacionais e nacionais definirem recomendações claras sobre os critérios para uso das terapias e é incerto como a enzalutamida entrará na rotina de cuidado para pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível e com recorrência bioquímica de alto risco.</p> <p>Foram considerados os seguintes compostos como TPA:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Agonistas de hormônio liberador de luteotropina (LHRH): goserelina, leuprorrelina e triptorrelina</li> <li>- Antagonistas de LHRH: degarelix.</li> </ul> <p>Um quadro com a posologia, indicação em</p>

			bula, custo em tabela CMED e custo mensal de terapia foi apresentado no Anexo Externo VI
<b>Cenários</b>	Custo total com e sem a incorporação de enzalutamida + TPA; “Um cenário que considera a incorporação conjunta de enzalutamida em combinação com TPA ... está disponível no Anexo 1”	Incerto.	<p><b>Cenário 1:</b> atual</p> <p><b>Cenário 2:</b> Incorporação progressiva da enzalutamida em combinação com leuprorrelina em concorrência com TPA isolado.</p> <p><b>Cenário 3:</b> análise sensibilidade com incorporação conjunta de enzalutamida monoterapia e enzalutamida + leuprorrelina, com PF 18%</p> <p><b>Cenário 4:</b> análise sensibilidade com incorporação conjunta de enzalutamida monoterapia e enzalutamida + leuprorrelina, com PF 0%</p>
<b>Participação no mercado</b>	“Para estimar o impacto orçamentário, considerou-se uma taxa de incorporação inicial de 10%, com aumento anual de 10%. Também foram realizadas análises de cenário, considerando uma incorporação mais rápida (incorporação inicial de 20%, com aumento de 20% ao ano, chegando a 100% no último ano) e incorporação mais lenta (incorporação inicial de 5%, com aumento de 5% ao ano, chegando a 25% no quinto ano). Importante salientar que uma dinâmica de mercado que alcança 100% dos casos de CP é irreal, apesar de constantemente utilizado	Incerto.	<p>A estimativa para o <i>market share</i> também é incerta.</p> <p>Não foram identificados dados sobre a taxa de utilização da tecnologia. Sabemos que existem pacientes em recorrência bioquímica que adotam uma postura de vigilância ativa (sem tratamento ativo) ou utilizam a TPA.</p> <p>Provavelmente os pacientes com recorrência bioquímica de alto risco estariam mais predispostos a utilizarem alguma terapia, incluindo a TPA no cenário atual, porém não há dados sobre essa utilização uma vez que a definição de recorrência bioquímica de</p>

	nas apresentações do Rol da ANS”		<p>alto risco foi difundida após a publicação do estudo EMBARK.</p> <p>Deste modo, adotou-se uma difusão da enzalutamida em combinação com leuporrelina de 35%, uma difusão do TPA em monoterapia de 35% e uma difusão de 30% de pacientes com observação clínica.</p>
<i>População</i>			
<b>População</b>	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco.	Adequado.	Idem.
<b>Cálculo da população elegível</b>	<p>Método epidemiológico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- População brasileira total<sup>9</sup></li> <li>- Cobertura saúde suplementar: 26,2%<sup>10</sup></li> <li>- Proporção de homens: 48,9%<sup>9</sup></li> <li>- Proporção 18+: 74,7%<sup>9</sup></li> <li>- Incidência de câncer de próstata: 0,0679%<sup>11</sup></li> <li>- Proporção de CPHSnm: 43,6%<sup>12</sup></li> <li>- Proporção com RBQ após terapia definitiva (prostatectomia ou RT): 8,5%<sup>13</sup></li> <li>- Proporção com RBQ de alto risco: 60,0%<sup>13</sup></li> <li>- Crescimento populacional anual: 0,6%<sup>9</sup></li> </ul>	<p>Incerto.</p> <p>A referência apresentada pelo PROPONENTE para definição de recidiva bioquímica e alto risco é um resumo de congresso no qual não foram identificados os dados apresentados.</p> <p>É importante ressaltar que a utilização de dados de estudos que definem recidiva bioquímica com outros critérios que não os propostos no estudo EMBARK podem estimar de maneira inadequada a quantidade de pacientes elegíveis.</p>	<p>Devido à inexistência na literatura de estudos epidemiológicos que avaliaram a prevalência de pacientes com câncer hormônio-sensível e com recidiva bioquímica de alto risco, foi utilizado um único parâmetro com base na opinião de especialista e deve ser considerado um parâmetro por demanda assumida.</p> <p>Método epidemiológico</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incidência de câncer de próstata: 0,06786%<sup>11</sup></li> <li>- Proporção de pacientes com câncer sensível à castração e com recidiva bioquímica de alto risco: 15% (demanda assumida com base em consulta com especialista).</li> </ul>

Subgrupos	Não apresentado.	Adequado.	Idem.
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	“Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da Lista da CMED divulgada em janeiro de 2024 [29], adotando-se o Preço de Fábrica com 0% de impostos (PF 0%) para os medicamentos com isenção de impostos [30], e 18% de acréscimo de impostos (PF 18%) para os medicamentos sem isenção”	Inadequado.	As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>		Inadequado.	As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.
<b>Custos associados</b>	“Para o cálculo do custo de consultas, procedimentos e exames, foi utilizada a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2023 [22].” “O custo unitário relacionado a cada evento adverso foi calculado a partir da Troca de Informações da Saúde Suplementar (TISS), considerando o custo total médio de hospitalizações	Inadequado.	Os PARECERISTAS não incluíram parâmetros clínicos devido às incertezas nas estimativas de eventos adversos.

	relacionadas a classificação internacional de doenças (CID-10) de cada evento adverso (Tabela 4) [28]. "O custo de infusão correspondeu ao custo de terapia oncológica com aplicação intravenosa do CBHPM (R\$ 97,50) [31]."		
<b>Custos não incluídos</b>	Não citados.	Não se aplica.	PROPONENTE não discutiu custos não incluídos.
<b>Ajustes</b>	" Com relação à enzalutamida, considerouse que 90,9% dos pacientes interrompem o tratamento, conforme observado no estudo EMBARK, enquanto 67,8% interrompem com TPA [21]. A necessidade de reiniciar a terapia com o tratamento inicial ou utilizar tratamento subsequente também foi incluída no modelo, sendo utilizados os traçados do modelo Semi-Markov da análise de custo-efetividade da presente submissão."	Inadequado.	A porcentagem de pacientes que puderam interromper o tratamento variou bastante entre os grupos (91% no grupo de associação vs 68% no grupo TPA) <sup>8</sup> . Da mesma forma, a duração média da suspensão do tratamento foi bem diferente entre os grupos (20,2 meses no grupo associação e 16,8 meses no grupo TPA) <sup>8</sup> . Os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente como o ajuste foi feito na AIO, além de esse ajuste conferir maior incerteza à análise.

#### Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

O PROPONENTE utilizou o modelo de custo-efetividade para calcular os custos com o primeiro tratamento e tratamentos subsequentes, usando a proporção de pacientes em cada estado de saúde. Utilizou também a frequência de utilização de recursos em saúde, tratamentos subsequentes e custos em cada estado de saúde a partir do modelo de custo-efetividade.

Os PARECERISTAS consideram esse raciocínio adequado para o modelo de custo-efetividade, cujo horizonte temporal é de 30 anos, contudo, a análise de impacto orçamentário é de cinco anos, o que não justifica o uso de todos os estados de saúde ou tratamentos subsequentes.

O PROPONENTE usou dados desse modelo para definir a proporção de pacientes que poderiam suspender o tratamento a partir da semana 36. Entretanto, os PARECERISTAS consideram que não está claro como esse ajuste foi realizado, além de considerarem a análise do NCCN<sup>14</sup>. Nesta análise, os painelistas consideraram que a proporção de pacientes que puderam suspender o tratamento foi muito discrepante entre os grupos tratados, assim como a mediana de tempo em suspensão de tratamento<sup>14</sup>. Ainda é possível que esses referidos pacientes precisem retornar a usar o tratamento sem, necessariamente, terem progredido de estado de saúde.

**Quadro 31.** Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		Pareceristas		
Ano	População incidente	Ano	População incidente	População em tratamento*
2025	316	2025	2.473	2.473
2026	318	2026	2.488	4.961
2027	320	2027	2.502	7.463
2028	322	2028	2.515	7.505
2029	324	2029	2.526	7.543
<b>Total</b>	<b>1.600</b>	<b>Total</b>	<b>12.504</b>	<b>29.946</b>
<b>Média anual</b>	<b>320</b>	<b>Média anual</b>	<b>2.501</b>	<b>5.989</b>

\*Considerado 36 meses de tratamento (ver comentário adicional a seguir)

**Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente**

Conforme mencionado no quadro 30, os parâmetros para estimativa populacional são incertos. No entanto, a estimativa apresentada pelo PROPONENTE parece subestimar a população elegível.

Na análise da enzalutamida para pacientes com câncer de próstata sensível e metastático (UAT 19) foi adotada uma média anual de 752 pacientes incidentes.

Quando consideramos a história natural do câncer de próstata, a ocorrência de metástase está em um momento posterior da recorrência bioquímica de alto risco. Deste modo, é improvável que a incidência seja menor (média anual de 320) em casos de recorrência bioquímica de alto risco quando comparada à pacientes que efetivamente já têm metástase (n=752). No entanto, mais uma vez ressaltamos a incerteza quanto a essas estimativas.

O estudo EMBARK relata que a proporção de pacientes que **não** utilizaram terapia por mais de 24 meses foi de 32,1% no grupo leuprorrelina e 43,9% no grupo enzalutamida + leuprorrelina<sup>8</sup>. Deste modo, assumiu-se que a mediana de tempo de tratamento seria maior que 24 meses.

Para fins desse relatório, assumiu-se 36 meses de tempo de tratamento, o que é refletido no Quadro 31, quinta coluna. É importante destacar que a incerteza desse parâmetro pode afetar de maneira importante o impacto orçamentário projetado.

Ademais, em vista da submissão simultânea de enzalutamida em monoterapia para a mesma indicação, realizou-se análise de sensibilidade considerando a incorporação conjunta de ambas as modalidades de terapia com enzalutamida, utilizando informações de custo PF 18% (Cenário 3) e PF 0% (Cenário 4).

**Quadro 32.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Sem enzalutamida	100%	100%	100%	100%	100%
Com enzalutamida	0%	0%	0%	0%	0%
<b>Cenário B – projetado</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Sem enzalutamida	90%	80%	70%	60%	50%
Com enzalutamida	10%	20%	30%	40%	50%

**Quadro 33.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário 1 – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	0%	0%	0%	0%	0%
TPA	70%	70%	70%	70%	70%

Observação clínica	30%	30%	30%	30%	30%
<b>Cenário 2 – incorporação progressiva da enzalutamida em combinação com leuprorrelina</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	10%	20%	25%	30%	35%
TPA	60%	50%	45%	40%	35%
Observação clínica	30%	30%	30%	30%	30%
<b>Cenário 3 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 18%</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	10%	20%	25%	30%	35%
TPA isolado	60%	50%	45%	40%	35%
Observação clínica	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
Enzalutamida monoterapia	5%	7,5%	10%	12,5%	15%
<b>Cenário 4 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 0%</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	10%	20%	25%	30%	35%
TPA isolado	60%	50%	45%	40%	35%
Observação clínica	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
Enzalutamida monoterapia	5%	7,5%	10%	12,5%	15%

**Quadro 34.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente				
Ano	Cenário sem enza + TPA		Cenário com enza + TPA	
	Enza + TPA	TPA	Enza + TPA	TPA
2025	0	316	32	284
2026	0	318	64	254
2027	0	320	96	224
2028	0	322	129	193
2029	0	324	162	162
Total	0	1.600	483	1.117
Média anual	0	320	97	223

Enza: enzalutamida; Obs: observação clínica; TPA: terapia de privação de androgênio.

Pareceristas					
Cenário 1 – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5

Enzalutamida	0	0	0	0	0
TPA	1.731	3.476	5.224	5.253	5.280
Observação clínica	742	1.488	2.239	2.251	2.263
<b>Cenário 2 – incorporação progressiva da enzalutamida em combinação com leuprorrelina</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	247	992	1.866	2.251	2.640
TPA	1.484	2.481	3.359	3.002	2.640
Observação clínica	742	1.488	2.239	2.251	2.263
<b>Cenário 3 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 18%</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	247	992	1.866	2.251	2.640
TPA isolado	1.484	2.481	3.359	3.002	2.640
Observação clínica	618	1.116	1.493	1.313	1.131
Enzalutamida monoterapia	124	372	746	938	1.131
<b>Cenário 4 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 0%</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	247	992	1.866	2.251	2.640
TPA isolado	1.484	2.481	3.359	3.002	2.640
Observação clínica	618	1.116	1.493	1.313	1.131
Enzalutamida monoterapia	124	372	746	938	1.131

**Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente**

É importante notar que o PROPONENTE considerou que uma proporção de pacientes poderia suspender o tratamento com enzalutamida + TPA na semana 36 se o PSA fosse considerado indetectável, tal qual ocorreu no estudo EMBARK. Consenso da *National Comprehensive Cancer Network* considerou preocupante que o número de pacientes que foram capazes de suspender o tratamento tenha sido significativamente diferente entre os grupos (91% no grupo enzalutamida + leuprorrelina e 68% no grupo placebo/ leuprorrelina)<sup>14</sup>. A duração da suspensão de tratamento foi mais curta no grupo da enzalutamida monoterapia (11,1 meses) do que nos grupos enzalutamida + leuprorrelina (20,2 meses) e placebo/ leuprorrelina (16,8 meses)<sup>8</sup>.

O cálculo da população elegível apresentado pelo PROPONENTE aparentemente considera apenas a incidência de pacientes, porém, não leva em conta que pacientes podem necessitar retornar ao tratamento com enzalutamida.

O PROPONENTE escreve que “A necessidade de reiniciar a terapia com o tratamento inicial ou utilizar tratamento subsequente também foi incluída no modelo, sendo utilizados os traçados do modelo Semi-Markov da análise de custo-efetividade da presente submissão.”

Entretanto, não está claro no relatório ou planilha como esse dinamismo na coorte de pacientes foi imputado.

## 9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

( ) Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

( X ) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

### Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente

Com relação ao comparador terapia de privação androgênica (TPA), o PROPONENTE considerou apenas a leuprorrelina. Já os PARECERISTAS propõem considerar todos os análogos de LHRH disponíveis no Brasil com indicação em bula, são eles, leuprorrelina, goserelina, triptorrelina e degarelix. O custo e *market share* imputados pelos PARECERISTAS representam uma combinação desses medicamentos.

Com relação ao cálculo da população elegível, a proporção de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) reflete a soma da proporção de pacientes com estágio I e II da referência citada, a qual reflete estadiamento antigo que pode não refletir o estrato de pacientes alvo deste RAC. Nem a proporção de pacientes com recidiva bioquímica após terapia definitiva, nem a proporção de pacientes com recidiva bioquímica que são de alto risco puderam ser verificados, já que a referência não pode ser localizada. Os PARECERISTAS consultaram especialista e

usaram uma demanda presumida para representar esses pacientes, e destacam a grande incerteza associada a essas estimativas, devido à falta de dados em literatura.

No que se refere aos custos, o PROPONENTE considerou o preço-fábrica 0%, com a justificativa de que a enzalutamida seria isenta de ICMS. Já os PARECERISTAS realizaram o recálculo com o preço-fábrica 18%, para o cenário base, com análises de sensibilidade considerando a incorporação de ambas as terapias de enzalutamida com PF 18% e PF 0%.

O PROPONENTE considerou a proporção de pacientes que interrompe o tratamento e a necessidade de reiniciar a terapia com tratamento inicial ou subsequente de acordo com o estudo EMBARK e o modelo desenvolvido na análise econômica. Os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente como o ajuste foi feito na AIO, além de esse ajuste conferir maior incerteza à análise. Os PARECERISTAS consideraram, para fins de análise, que os pacientes usariam qualquer terapia medicamentosa por 36 meses.

Considerando as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis.

**Quadro 35.** Resumo dos resultados da AIO.

<b>Critério</b>	<b>AIO Proponente</b>	<b>Comentário sobre a AIO proponente</b>	<b>AIO do relatório</b>
<b>Preço da tecnologia</b>	R\$ 2,51 por mg de enzalutamida 160mg por dose Custo de aquisição anual = R\$ 146.844,54	Inadequado. O PROPONENTE considerou PF 0%.	R\$ 3,15 por mg de enzalutamida. Dose recomendada é de 160 mg (4 comprimidos revestidos de 40mg ou 2 comprimidos revestidos de 80mg) Custo de aquisição anual = R\$ 183.382,71 Custo anual da associação de enzalutamida + leuprorrelina = R\$ 192.307,23
<b>Impacto por cenário</b>	Acumulado em 5 anos Atual:	Inadequado. O impacto orçamentário foi recalculado.	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 216.843.050,34

	R\$ 82.810.406  Alternativo: R\$ 138.926.979		Cenário 1 (análise principal com incorporação progressiva de enza + leuprorrelina): R\$ 1.671.989.748,00
<b>Impacto incremental</b>	R\$ 56.116.979	Inadequado. O impacto orçamentário foi recalculado.	R\$ 1.455.146.697,66
<b>Caracterização da incerteza</b>	<p>“Com a taxa de incorporação mais rápida, o impacto orçamentário foi estimado em R\$ 117.835.066, e com a incorporação mais lenta, em R\$ 29.458.767.”</p> <p>“Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que os parâmetros com maior impacto foram o custo da enzalutamida e a incidência do câncer de próstata (Figura 2).”</p> <p>[20242000219_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 21]</p>	Adequado. A análise de sensibilidade considera todos os parâmetros relevantes para o caso específico, como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização). Incluindo os custos com PF 18%.	Os PARECERISTAS realizaram análise de sensibilidade, considerando a incorporação tanto de enzalutamida monoterapia como de enzalutamida + leuprorrelina, com PF 18% e 0%.

**Quadro 36.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente			
Custo	Valor – custo de aquisição anual	Intervalo (se pertinente)	Referência
Enzalutamida	R\$ 146.844,54	De R\$ 117.475,63 a R\$ 176.213,45	20242000219_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 17
Leuprorrelina	R\$ 17.724,76	De R\$ 14.179,81 a R\$ 21.269,71	20242000219_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 17
Degarelix	R\$ 5.988,47	De R\$ 4.790,78 a R\$ 7.186,16	20242000219_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 17
Custo de administração IV de medicamento	R\$ 97,50	De R\$ 78,00 a R\$ 117,00	20242000219_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 17

<b>Pareceristas</b>			
<b>Custo</b>	<b>Custo de aquisição anual com valor PF 18%</b>	<b>Custo de aquisição anual com valor PF 0%</b>	<b>Referência</b>
Enzalutamida	R\$ 183.382,71	R\$ 146.341,95	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Leuprorrelina	R\$ 8.924,52	R\$ 7.318,08	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Gosserrelina	R\$ 11.829,60	R\$ 9.700,32	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Triptorrelina	R\$ 11.690,04	R\$ 9.585,84	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Degarelix	R\$ 8.933,80	R\$ 7.325,73	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Custo médio TPA	R\$ 10.344,49	R\$ 8.482,49	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.

#### **Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados**

De nota, os custos anuais dos medicamentos dispostas na Tabela 5 (página 13) estão distintos daqueles identificados como caso base na Tabela 8 (página 16) do documento 20242000219\_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO.

Além disso, nota-se que o PROPONENTE adicionou os custos de aquisição e administração de outros medicamentos usados em outros estados de saúde do paciente com câncer de próstata, que não o CPHSnm. Adicionou também custos de manejo da doença e manejo de eventos adversos.

Os PARECERISTAS não consideraram outros custos além daqueles de aquisição no recálculo da AIO, devido à incerteza associada às estimativas de frequência de eventos adversos e uso de recursos em

saúde. Além disso, a consideração de outros estados de saúde além do alvo do presente dossiê pode não ter relevância para um horizonte temporal de cinco anos.

Nos cenários 3 e 4 de sensibilidade, que consideram a incorporação de enzalutamida + TPA, somente o custo de leuprorrelina foi considerado para esta intervenção, de acordo com indicação em bula.

**Quadro 37.** Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente				
Período	Cenário de Referência	Cenário 1 – com incorporação	Cenário 2 - incorporação mais rápida	Cenário 3 - incorporação mais lenta
Ano 1	R\$ 6.107.158,00	R\$ 9.300.477,00	R\$ 12.493.796,00	R\$ 7.703.818,00
Ano 2	R\$ 10.448.912,00	R\$ 16.965.802,00	R\$ 23.482.691,00	R\$ 12.904.096,00
Ano 3	R\$ 15.815.251,00	R\$ 26.262.524,00	R\$ 36.709.796,00	R\$ 19.399.601,00
Ano 4	R\$ 21.954.819,00	R\$ 37.138.051,00	R\$ 52.321.283,00	R\$ 26.918.484,00
Ano 5	R\$ 28.484.266,00	R\$ 49.260.125,00	R\$ 70.035.985,00	R\$ 35.052.941,00
<b>Total</b>	<b>R\$ 82.810.406,00</b>	<b>R\$ 138.926.979,00</b>	<b>R\$ 195.043.551,00</b>	<b>R\$ 101.978.940,00</b>
Pareceristas				
Período	Cenário de Referência	Cenário 2	Cenário 3 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 18%	Cenário 4 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 0%
2025	R\$ 17.909.881,89	R\$ 62.915.638,31	R\$ 85.594.122,41	R\$ 68.691.354,80
2026	R\$ 35.926.885,23	R\$ 216.488.282,14	R\$ 284.727.200,26	R\$ 227.975.174,06
2027	R\$ 54.043.712,25	R\$ 393.559.930,89	R\$ 530.426.214,19	R\$ 424.417.432,52
2028	R\$ 54.342.880,32	R\$ 464.017.681,73	R\$ 636.047.593,37	R\$ 508.699.286,43
2029	R\$ 54.619.690,66	R\$ 535.008.214,93	R\$ 742.495.646,32	R\$ 593.640.250,54
<b>Total</b>	<b>R\$ 216.843.050,34</b>	<b>R\$ 1.671.989.748,00</b>	<b>R\$2.279.290.776,55</b>	<b>R\$1.823.423.498,36</b>

#### Comentários sobre o impacto orçamentário total

O PROPONENTE cita, em seus resultados: *“Com a incorporação, foi estimado um aumento de custos com a aquisição de medicamentos (R\$ 55.496.236) e eventos adversos (R\$ 897.141), e uma redução de custos com infusão de medicamentos (-R\$ 60.790), monitoramento relacionado ao tratamento (-R\$ 161.207) e monitoramento relacionado ao estado de saúde (-R\$ 54.808) (Tabela 12).”*

E apresenta a tabela abaixo:

**Tabela 12. Custo em cinco anos com e sem a incorporação de enzalutamida + TPA e enzalutamida monoterapia.**

Custo	Sem incorporação	Com incorporação	Impacto orçamentário
Aquisição de medicamentos	R\$ 76,704,946	R\$ 132,201,182	R\$ 55,496,236
Infusão de medicamentos	R\$ 1,025,263	R\$ 964,474	-R\$ 60,790
Eventos adversos	R\$ 1,272,664	R\$ 2,169,805	R\$ 897,141
Monitoramento relacionado ao tratamento	R\$ 2,887,656	R\$ 2,726,450	-R\$ 161,207
Monitoramento relacionado ao estado de saúde	R\$ 919,877	R\$ 865,069	-R\$ 54,808
<b>Total</b>	<b>R\$ 82,810,406</b>	<b>R\$ 138,926,979</b>	<b>R\$ 56,116,572</b>

TPA: terapia de privação androgênica.

[20242000219\_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 21]

Os PARECERISTAS optaram por imputar somente o custo de aquisição de medicamentos, e somente no estado de saúde estudado no presente dossiê. Uma vez que o horizonte temporal é de cinco anos, e não ficou claro como os demais estados de saúde e os custos associados foram considerados na análise, os PARECERISTAS não consideraram os custos da progressão da doença. Quanto aos custos associados a eventos adversos e manejo da doença, os PARECERISTAS não os consideraram, pois a fonte de informação para frequência de uso desses recursos é muito incerta.

**Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).**

Proponente			
Período	Cenário 1 (com incorporação) - Referência (sem incorporação)	Cenário 2 (incorporação mais rápida) - Referência (sem incorporação)	Cenário 3 (incorporação mais lenta) - Referência (sem incorporação)
Ano 1	R\$ 3.193.319,00	R\$ 6.386.638,00	R\$ 1.596.660,00
Ano 2	R\$ 6.516.890,00	R\$ 13.033.779,00	R\$ 2.455.184,00
Ano 3	R\$ 10.447.273,00	R\$ 20.894.545,00	R\$ 3.584.350,00
Ano 4	R\$ 15.183.232,00	R\$ 30.366.464,00	R\$ 4.963.665,00
Ano 5	R\$ 20.775.859,00	R\$ 41.551.719,00	R\$ 6.568.675,00
<b>Total</b>	<b>R\$ 56.116.573,00</b>	<b>R\$ 112.233.145,00</b>	<b>R\$ 19.168.534,00</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 11.223.314,60</b>	<b>R\$ 22.446.629,00</b>	<b>R\$ 3.833.706,80</b>
Pareceristas			
Período	Cenário 2 (incorporação progressiva) - Cenário 1 (atual)	Cenário 3 (enza mono e enza combinada, PF 18%) - Cenário 1 (atual)	Cenário 4 (enza mono e enza combinada, PF 0%) - Cenário 1 (atual)
2025	R\$ 45.005.756,43	R\$ 67.684.240,52	R\$ 54.005.233,13
2026	R\$ 180.561.396,91	R\$ 248.800.315,03	R\$ 198.515.091,01
2027	R\$ 339.516.218,64	R\$ 476.382.501,95	R\$ 380.101.532,57
2028	R\$ 409.674.801,42	R\$ 581.704.713,06	R\$ 464.138.068,36
2029	R\$ 480.388.524,27	R\$ 687.875.955,66	R\$ 548.852.047,70
<b>Total</b>	<b>R\$ 1.455.146.697,66</b>	<b>R\$ 2.062.447.726,21</b>	<b>R\$ 1.645.611.972,78</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 291.029.339,53</b>	<b>R\$ 412.489.545,24</b>	<b>R\$ 329.122.394,56</b>

### Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

O PROPONENTE coloca em seus resultados:

*“Com a incorporação, foi estimado um aumento de custos com a aquisição de medicamentos (R\$ 55,496,236) e eventos adversos (R\$ 897,141), e uma redução de custos com infusão de medicamentos (-R\$ 60,790), monitoramento relacionado ao tratamento (-R\$ 161,207) e monitoramento relacionado ao estado de saúde (-R\$ 54,808) (Tabela 12).”*

[20242000219\_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 21]

No que se refere às análises de sensibilidade, o PROPONENTE apresenta:

*“Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que os parâmetros com maior impacto foram o custo da enzalutamida e a incidência do câncer de próstata (Figura 2). Importante relatar que o uso de enzalutamida proporciona a inédita possibilidade de reduzir custos relacionados à metástase (uma vez que proporciona mais sobrevida sem metástase em relação ao tratamento hoje disponível na saúde suplementar), além da possibilidade de interrupção da terapia. Por fim, vale também lembrar que o investimento em uma fase precoce da jornada do paciente com CP sempre é mais eficiente que investir em fases posteriores, como em CP metastático.*

[20242000219\_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 21]

Quanto a essas considerações, nota-se:

- a. O custo de enzalutamida tem alta probabilidade de impactar a estimativa do modelo, e o PROPONENTE usa PF 0%. As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.
- b. A possibilidade referida, de reduzir gastos relacionados à metástases e de interrupção de terapia, se baseia no único ensaio clínico disponível. Este estudo teve duração pequena que não permite afirmar essa redução de custos, além das incertezas associadas à proporção de pacientes que poderia interromper o tratamento e por quanto tempo.

- c. A população foi calculada por método epidemiológico, o qual sabidamente pode superestimá-la. Contudo, a escassez de dados de demanda aferida da população com câncer de próstata atendida pela saúde suplementar previne o uso de outros métodos.

Ainda, o PROPONENTE apresenta outra análise de sensibilidade usando PF 18%

*“Essa análise de sensibilidade calculou o impacto orçamentário considerando que todos os medicamentos necessitassem pagar 18% de ICMS (PF 18%), mesmo sendo atualmente enzalutamida isenta desse imposto [30]. Com resultado, estimou-se que o impacto orçamentário por usuário varie de R\$ 3.992.023 no primeiro ano até R\$ 26.072.918 no quinto ano, um total de R\$ 70.356.161 em cinco anos. Com uma incorporação mais rápida, o impacto seria R\$ 140.712.322, enquanto com uma incorporação mais lenta, seria R\$ 24.038.886. É importante notar que enzalutamida não está sujeita a ICMS; logo, essa análise de sensibilidade é apenas ilustrativa.”*

[20242000219\_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 21]

Nota-se que a análise feita pelo PROPONENTE usando custos de aquisição com PF18% (impacto incremental de R\$ 70.356.161) é cerca de 20 milhões de reais mais custosa do que a análise com PF 0% (impacto incremental de R\$ 56.116.572).

### 9.3 Discussão e conclusões

**Quadro 39.** Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Principais achados</b>	“A análise de impacto estima um total de 22 pacientes em tratamento simultaneamente com enzalutamida no primeiro ano, atingindo 166 no quinto ano. O impacto orçamentário total foi calculado em R\$ 3,193,319 no primeiro ano, chegando a R\$ 20,775,860 no quinto ano (impacto total de R\$ 56,116,572 em cinco anos). O cálculo para a população elegível foi feito com base em informações epidemiológicas e de estudos clínicos brasileiros, sem precisar recorrer a	Inadequado O PROPONENTE apresentou os resultados do caso base com custos de aquisição PF 0%, o que é inadequado para os padrões da ANS, com base em comparabilidade. Ademais, a referência que estima a proporção de pacientes com CPHSnm utiliza estadiamento de câncer de próstata antigo, o que pode não corresponder à população proposta. Por fim, a referência usada para estimar a proporção de pacientes com recidiva bioquímica e de alto risco não pode ser verificada, sendo proveniente de resumo de congresso e cujo conteúdo não pode ser acessado.

	<p>estudos de outros países, o que aumenta a confiança sobre os achados.”</p> <p>[20242000219_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 23]</p>	
<b>Limitações</b>	Não apresentadas.	<p>Inadequado.</p> <p>No que se refere aos comparadores, existem pacientes em recorrência bioquímica que adotam uma postura de monitoramento (sem tratamento ativo) ou utilizam a TPA.</p> <p>No cálculo da população, a referência apresentada pelo PROPONENTE para definição de recidiva bioquímica e alto risco é um resumo de congresso no qual não foram identificados os dados apresentados. Ademais, a referência que estima a proporção de pacientes com CPHSnm utiliza o estadiamento de câncer de próstata antigo, o que pode não corresponder à população proposta (nova classificação). A porcentagem de pacientes que puderam interromper o tratamento e a duração média da suspensão do tratamento foi baseada no estudo EMBARK, o que pode não refletir a realidade. Além disso, os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente como esse ajuste foi feito na AIO, o que confere maior incerteza à análise.</p> <p>O PROPONENTE realizou as análises com PF 0%, sendo que em análises para ANS, as informações devem utilizar o PF 18% para o caso base. Os PARECERISTAS realizaram análises de sensibilidade considerando a incorporação de ambas as terapias com enzalutamida (em monoterapia e em associação), com PF 18% e PF 0%.</p>
<b>Generalização dos achados Implicações para a prática</b>	<p>“Independente do impacto orçamentário total, é importante ressaltar que o medicamento é custo-efetivo, gerando valor para o sistema de saúde por melhorar os desfechos dessa população que possui CPHSnm, uma condição com alto risco de progressão para metástases, o que reduz significativamente a qualidade de vida e aumenta os custos para o sistema de saúde.”</p>	<p>Inadequado.</p> <p>A conclusão de custo-efetividade se baseia em um limiar arbitrário, uma vez que não há limiar estabelecido para a saúde suplementar no Brasil. Além disso, o impacto orçamentário sempre é relevante, principalmente dadas as incertezas associadas à presente análise. Como a classificação de recidiva bioquímica de alto risco é recente e há poucos dados na literatura, é difícil estimar o número de pacientes que se encaixariam nesse estágio.</p>

	[20242000219_ Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 23]	O estudo clínico que embasa o dossiê tem como desfecho a sobrevida livre de metástases, mas os custos e a permanência associados a esse estado ainda não foram estudados.
--	---	---

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente</b>
<p>A análise dos PARECERISTAS estima uma média anual de 2.501 pacientes, sendo o impacto orçamentário incremental total de R\$ 1.466.502.124,91 no cenário em que a enzalutamida + leurporrelina é incorporada progressivamente. Considerando a possível incorporação de ambas as terapias, enzalutamida em associação com leurporrelina e em monoterapia, os PARECERISTAS realizaram duas análises de sensibilidade. Com PF 18%, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 2.062.447.726,21, e com PF 0%, de R\$ 1.645.611.972,78.</p> <p>A análise do PROPONENTE foi considerada inadequada. Entre eles, é possível citar a escolha inadequada de comparador, que desconsidera outros TPA com indicação em bula, além da possibilidade de permanecer em vigilância ativa. Existem grandes incertezas associadas com a estimativa da população elegível, o que é agravado pelo fato de que a estimativa do PROPONENTE não pode ser verificada na referência citada.</p> <p>No que se refere aos custos, o PROPONENTE considerou o preço-fábrica 0%, o que afeta os cálculos, sendo preferível usar o PF 18% para o caso base em análises para a ANS.</p> <p>Os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente o ajuste para a proporção de pacientes que interrompe o tratamento e por quanto tempo.</p> <p>Considerando as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso.</p>

#### 9.4 Elementos pós-texto

**Quadro 40.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.

<b>Referências</b>	Inadequadas.	O formato das referências precisa ser revisado.
--------------------	--------------	---

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

## 10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 10.1 Avaliação por outras agências de ATS

**Quadro 41.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
<b>CCDA-AMC, Canadá</b> <a href="#">Canada's Drug Agency   CDA-AMC</a>	Não apresentada.	<b>Ano da avaliação:</b> abril, 2024 <b>Status:</b> em avaliação CADTH recebeu uma solicitação de programas públicos de medicamentos para uma revisão de reembolso da enzalutamida para câncer de próstata em recorrência bioquímica, não metastático, sensível à castração <a href="#">Enzalutamide   CDA-AMC</a>
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>PBS, Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a>	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a>	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
<b>HAS, França</b> <a href="http://www.has-sante.fr">Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)</a>	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.

CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; Conitec: Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; PBS: Pharmaceutical Benefits Scheme; SMC: Scottish Medicines Consortium; HAS: The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)

### 10.2 Considerações sobre a implementação

É necessário monitorar os níveis de PSA para detectar a recidiva bioquímica. Além disso, é fundamental realizar exames de imagem convencionais para garantir que o paciente não apresente metástases.

### 10.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da enzalutamida associada à leuprolina para tratamento câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recorrência bioquímica de alto risco é baseada em um ensaio clínico randomizado, estudo EMBARK, com três braços (enzalutamida em monoterapia *versus* enzalutamida + leuprorrelina *versus* leuprorrelina + placebo). Os resultados desse ECR indicam que a enzalutamida + leuprorrelina, quando comparada à leuprorrelina + placebo:

- Provavelmente aumenta a sobrevida global (HR 0,59; IC 95% 0,38 a 0,91; moderada certeza da evidência);
- Provavelmente aumenta a sobrevida livre de metástase (HR 0,42; IC 95% 0,30 a 0,61; moderada certeza da evidência);
- Provavelmente aumenta o tempo até a progressão do PSA (HR 0,07; IC 95% 0,03 a 0,14; moderada certeza da evidência);
- Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves (RR 1,10; IC 95% 0,89 a 1,36; baixa certeza da evidência);
- Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,02; baixa certeza da evidência);
- Pode piorar a qualidade de vida (HR 1,14; IC 95% 0,95 a 1,36; baixa certeza da evidência).

O estudo de custo-efetividade/utilidade mostrou uma razão de custo-efetividade incremental de R\$ 133.123 por AVG e uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 136.625 por AVAQ com o uso de enzalutamida + TPA em comparação com TPA, considerando a perspectiva da saúde suplementar. Dado o histórico de incorporações de enzalutamida e outros novos agentes hormonais em linhas subsequentes com RCEI acima de R\$ 350.000/AVAQ, o PROPONENTE concluiu que a enzalutamida para a indicação estudada nessa análise é custo-efetiva para o sistema de saúde suplementar do Brasil. No entanto, destaca-se que não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.

A estimativa de impacto orçamentário é imprecisa devido às incertezas quanto à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, market share e custeio. Deste modo, os resultados relatados neste relatório podem subestimar ou superestimar de maneira importante o

impacto orçamentário. Dados epidemiológicos futuros e atualização das diretrizes relevantes podem contribuir para a redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.

O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização enzalutamida + leurporrelina foi de R\$ 1.455.146.697,66 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos, correspondente a uma despesa média anual de R\$ 291.029.339,53 para uma população elegível de 2.501 pessoas, em média, ao ano. Considerando a possível incorporação de ambas as terapias, enzalutamida em associação com leurporrelina e em monoterapia, os PARECERISTAS realizaram duas análises de sensibilidade. Com PF 18%, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 2.062.447.726,21 (média anual de R\$412.489.545,24), e com PF 0%, de R\$ 1.645.611.972,78 (média anual de 329.122.394,56).

## 11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from [www.training.cochrane.org/handbook](http://www.training.cochrane.org/handbook).
6. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2016; 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
7. Higgins J P T, Altman D G, Gãtzsche P C, Jãni P, Moher D, Oxman A D et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials *BMJ* 2011; 343 :d5928 doi:10.1136/bmj.d592.

### Estudos incluídos

8. **Estudo EMBARK**

8.1 Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, Haas GP, Kim CS, Ramirez-Backhaus M, Rannikko A, Tarazi J, Sridharan S, Sugg J, Tang Y, Tutrone RF Jr, Venugopal B, Villers A, Woo HH, Zohren F, Shore ND. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2023;389(16):1453-1465. doi: 10.1056/NEJMoa2303974. PMID: 37851874.

8.2 EUCT2024-513521-23-00. C3431004/MDV3100-13: A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy. 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513521-23-00>

8.3 NCT02319837. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARC). 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02319837?cond=NCT02319837&rank=1>

8.4 Freedland SJ, De Giorgi U, Gleave M, Rosbrook B, Shen Q, Sugg J, Haas GP, Shore ND. A phase 3 randomised study of enzalutamide plus leuprolide and enzalutamide monotherapy in high-risk non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer with rising PSA after local therapy: EMBARK study design. *BMJ Open.* 2021;11(8):e046588. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046588. PMID: 34385241; PMCID: PMC8362713.

8.5 Efstathiou E, Davis JW, Titus MA, Chapin BF, Zurita AJ, Wen S, Tapia EMLN, Hoang A, Corn PG, Wang X, Whittington F, Troncoso P, Logothetis C. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34:15(suppl 5002-5002).

8.6 Miller K, Mulders P, Freedland SJ, Scher H, Shore N, Park E, Krivoshik A, Phung D, Modelska K, Scardino K. EMBARK: A phase 3, randomized, efficacy and safety study of enzalutamide plus leuprolide, enzalutamide monotherapy and placebo plus leuprolide in men with high-risk nonmetastatic prostate cancer progressing after definitive therapy. *Annals of Oncology.* 2016;27 (Suppl 6): vi243–vi265. doi:10.1093/annonc/mdw372.5

8.7 De Giorgi U, Shore N, Sridharan S, Gleave M, Rosbrook B, Shen Q, Sugg J, GP Haas, Freedland SJ. A phase III, randomized study of enzalutamide (ENZA) plus leuprolide (LHRHa), ENZA monotherapy, and placebo plus LHRHa in men with high-risk nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) progressing after local therapy: EMBARK final protocol/study status. *Annals of Oncology.* 2020;31 (S4):S547. doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2085](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2085)

8.8 De Giorgi UFF, Freedland SJ, Gleave ME, Tutrone R, Bailen JL, Roos E, Kliment J, Marx GM, Karsh LI, Ramirez-Backhaus M, Uchio E, Supiot S, Tang Y, Rosbrook B, Haas GP, Rosales M, Zohren F, Shore ND. Enzalutamide (enza) monotherapy for the treatment (tx) of prostate cancer with high-risk biochemical

recurrence (BCR): EMBARK secondary endpoints. *Annals of Oncology*. 2023;34(S2):S960. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2727

8.9 Freedland SJ, Gleave ME, Di Giorgi UFF, Rannikoo A, Pieczonka C, Tutrone R, Venugopal B, Woo H, Ramirez-Backhaus M, Supiot S, Lantz A, Ganguli A, Ivanova J, Kral P, Huang S-P, Saad F, Shore ND. Health-related quality of life (HRQoL) in nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) patients (pts) with high-risk biochemical recurrence (BCR) from the EMBARK study. *Annals of Oncology*. 2023;34(S2):S955. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2716

8.10 Freedland SJ, Gleave ME, De Giorgi UFF, Rannikko A, Pieczonka C, Sridharan S, Brasso K, Woo H, Gomez Caamaño A, Saranchuk J, Nordquist LT, Ferreira U, Tang Y, Rosbrook B, Haas GP, Rosales M, Zohren F, Shore ND. Treatment (tx) of high-risk biochemically recurrent prostate cancer with enzalutamide (enza) in combination with leuprolide acetate (LA): Secondary endpoints from EMBARK. *Annals of Oncology*. 2023;34(S2):S961. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2728

8.11 Shore ND, Luz MA, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Haas GP, Ramirez-Backhaus M, Rannikko A, Tarazi J, Sridharan S, Sugg J, Tang Y, Tutrone RF, Venugopal B, Villers A, Woo HH, Sydney HHW, Zohren F, Freedland S. LBA02-09 - EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2023;210(1):224-226. doi: 10.1097/JU.0000000000003518. Epub 2023 May 2. PMID: 37119051.

8.12 Shore ND, Luz MA, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Haas GP, Ramirez-Backhaus M, Rannikko A, Tarazi J, Sridharan S, Sugg J, Tang Y, Tutrone RF, Venugopal B, Villers A, Woo HH, Sydney HHW, Zohren F, Freedland S. Erratum: LBA02-09 - EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2023;210(1):224-226. doi: 10.1097/JU.0000000000003518. Epub 2023 May 2. PMID: 37119051.

8.13 De Giorgi U, Freedland SJ, Rannikko A, Ramirez-Backhaus M, Villers A, Gleave M, Tarazi J, Tang Y, Haas GP, Rosales M, Shore ND. P151 - Enzalutamide (enza) with or without leuprolide in patients (pts) with European Association of Urology (EAU)-guideline-defined high-risk BioChemically Recurrent prostate cancer (BCR) following Radical Prostatectomy (RP) or Radiation Therapy (RT): EMBARK post hoc analysis. *European Urology*. 2024;85(S1):S213.

8.14 Freedland SJ, Mulhall J, Gleave M, De Giorgi U, Saad F, Rannikko A, Ivanova JI, Nasr A, Reisman A, Ganguli A, Kral P, Shore ND. EMBARK post hoc analysis of sexual activity (SA) patient-reported outcome (PRO) measures. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4):Suppl 313. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.4\_suppl.313

8.15 Freedland SJ, Sieber PR, Gleave M, Di Giorgi U, Mehlhaff BA, Danila DC, Dunshee C, Lallas CD, Pliskin M, Tang Y, Haas GP, Rosales M, Tarazi JCC, Zohren F, Russell D, Shore ND. Enzalutamide combination treatment (tx) suspension in men with high-risk biochemically recurrent (BCR) prostate cancer: Outcomes from EMBARK. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4):Suppl 156. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.4\_suppl.156

8.16 Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Pieczonka CM, Tutrone Jr RF, Venugopal B, Woo H, Backhaus MR, Supiot S, Lantz A, Ganguli A, Ivanova J, Kral P, Huang S-P, Saad F, Shore N. Longitudinal changes in patient-reported outcomes (PROs) in patients with high-risk biochemically recurrent (BCR) nonmetastatic castration-sensitive prostate cancer (NMCSPC) from the EMBARK study. *Urologic Oncology*. 2024;42(S2):S108. Doi: 10.1016/j.urolonc.2024.01.079

8.17 Freedland SJ, Mulhall J, Gleave M, Di Giorgi U, Rannikko A, Saad F, Ramirez-Backhaus M, Ivanova JI, Nasr AF, Ganguli A, Kral P, Reisman A, Shore ND. EMBARK post hoc analysis of sexual activity (SA) patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) who were sexually active or interested in sex at baseline (BL). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16):Suppl5084. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.5084

8.18 Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Saad F, Ramirez-Backhaus M, Nasr AF, Ivanova JI, Ganguli A, Kral P, Reisman A, Shore ND. EMBARK post hoc analysis of impact of treatment suspension (TxS) on health-related quality of life (HRQoL). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16):Suppl 5005. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.5005

8.19 Shore ND, Sieber PR, Gleave M, De Giorgi U, Mehlhaff, Danila DC, Dunshee C, Lallas CD, Pliskin M, Tang Y, Haas GP, Rosales M, Tarazi JCC, Zohren F, Russell D, Freedland SJ. Outcomes of men with high-risk biochemically recurrent prostate cancer who suspended enzalutamide monotherapy treatment in the phase 3 EMBARK study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4):Suppl 15. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.4\_suppl.15

#### **Referências da avaliação de impacto orçamentário**

9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira 2024. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> (accessed February 1, 2024).
10. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet 2024. [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet\\_cc.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def) (accessed January 21, 2024).
11. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 n.d. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> (accessed February 6, 2023).

12. Braga SFM, Silva RP da, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2021;24. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210006>.
13. Luz M de A, Soler R, Gonçalmves SC. Perfil de Recidiva Bioquímica do Câncer de Próstata no Brasil Análise de Mundo Real. XIV Congresso Internacional de Uro-Oncologia 2023.
14. Schaeffer EN et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 Apr;22(3):140-150. doi: 10.6004/jnccn.2024.0019. PMID: 38626801.



