



Brasília, DF | abril de 2024

Relatório de Recomendação

MEDICAMENTO

Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático e metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia

2024 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial. A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde - SECTICS

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde - DGITS

Coordenação-Geral de Avaliação de Tecnologias em Saúde - CGATS

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70.058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração do relatório

UATS / HAOC

Monitoramento do horizonte tecnológico

Aline do Nascimento - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Ana Carolina de Freitas Lopes - CMTS/DGITS/SECTICS/MS

Perspectiva do paciente

Clarice Moreira Portugal - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Aérica de Figueiredo Pereira Meneses - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Andrea Brígida de Souza - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Melina Sampaio de Ramos Barros - CITEC/DGITS/SECTICS/MS

Situação patentária

Munique Goncalves Guimaraes – CGITS/DGITS/SECTICS/MS

Revisão

Eduardo Freire de Oliveira - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Coordenação

Luciana Costa Xavier - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Priscila Gebrim Louly - CGATS/DGITS/SECTICS/MS

Supervisão

Luciene Fontes Schluckebier Bonan - DGITS/SECTICS/MS

Marco Legal

A Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, estabelece, em seu art. 19-Q, que a incorporação, a exclusão ou a alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica são atribuições do Ministério da Saúde - MS. Para cumprir essas atribuições, o MS é assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde - Conitec.

A análise da Comissão deve ser baseada em evidências científicas sobre eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, bem como a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas. A tecnologia em saúde deve estar registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa e, no caso de medicamentos, ter o preço regulado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED.

Em seu art. 19-R, a legislação prevê que o processo administrativo deverá ser concluído em prazo não superior a 180 (cento e oitenta) dias, contado da data em que foi protocolado o pedido, admitida a sua prorrogação por 90 (noventa) dias corridos, quando as circunstâncias exigirem.

A Conitec é composta por Secretaria-Executiva e três comitês: Medicamentos, Produtos e Procedimentos e Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. O Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 28 de setembro de 2017, regulamentam as competências, o funcionamento e o processo administrativo da Comissão. A gestão técnica e administrativa da Conitec é de responsabilidade da Secretaria-Executiva, que é exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SECTICS/MS).

Os Comitês são compostos por quinze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo presidido pelo representante da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde – CONASEMS, Conselho Federal de Medicina – CFM, Associação Médica Brasileira – AMB e Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde – NATS, pertencentes à Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias em Saúde - Rebrats.

O Comitê de Medicamentos é responsável por avaliar produto farmacêutico ou biológico, tecnicamente obtido ou elaborado, para uso com finalidade profilática, curativa ou paliativa, ou para fins de diagnóstico.

Todas as recomendações emitidas pelos Comitês são submetidas à Consulta Pública (CP) pelo prazo de 20 (vinte) dias, exceto em casos de urgência quando o prazo poderá ser reduzido a 10 (dez) dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e avaliadas pelo Comitê responsável, que emite deliberação final. Em seguida o processo é enviado para decisão do Secretário de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde, que pode solicitar a realização de audiência pública. A portaria decisória é publicada no Diário Oficial da União.

Avaliação de Tecnologias em Saúde

De acordo com o Decreto nº 9.795/2019, cabe ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS) subsidiar a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS) no que diz respeito à alteração ou exclusão de tecnologias de saúde no SUS; acompanhar, subsidiar e dar suporte às atividades e demandas da Conitec; realizar a gestão e a análise técnica dos processos submetidos à Conitec; definir critérios para a incorporação tecnológica com base em evidências de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário; articular as ações do Ministério da Saúde referentes à incorporação de novas tecnologias com os diversos setores, governamentais e não governamentais, relacionadas com as prioridades do SUS; dentre outras atribuições.

O conceito de tecnologias em saúde abrange um conjunto de recursos que tem como finalidade a promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, bem como a reabilitação das pessoas, incluindo medicamentos, produtos para a saúde, equipamentos, procedimentos e sistemas organizacionais e de suporte por meio dos quais a atenção e os cuidados com a saúde são prestados à população¹.

A demanda de incorporação tecnologia em saúde a ser avaliada pela Conitec, de acordo com o artigo art. 15, § 1º do Decreto nº 7.646/2011, deve apresentar número e validade do registro da tecnologia em saúde na Anvisa; evidência científica que demonstre que a tecnologia pautada é, no mínimo, tão eficaz e segura quanto aquelas disponíveis no SUS para determinada indicação; estudo de avaliação econômica comparando a tecnologia pautada com as tecnologias em saúde disponibilizadas no SUS; e preço fixado pela Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), no caso de medicamentos.

Dessa forma, as demandas elegíveis para a avaliação pelo DGITIS são aquelas que constam no Decreto nº 7.646/2011 e devem ser baseadas nos estudos apresentados que são avaliados criticamente quando submetidos como propostas de incorporação de tecnologias ao SUS.

Relatório Preliminar

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma de tratamento.	18
Figura 2. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.	55
Figura 3. Plano de custo-efetividade das tecnologias avaliadas comparados ao placebo (limiar assumido de R\$ 40.000 e R\$ 120.000).....	61
Figura 4. Plano de custo-efetividade das tecnologias avaliadas comparados ao placebo (limiar assumido de R\$ 40.000 e R\$ 120.000).....	63
Figura 5. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 1 (todos os custos diretos em saúde, <i>market share</i> conservador).	73
Figura 6. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 3, apenas custos das tecnologias, <i>market share</i> conservador).....	74
Figura 7. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 1, todos os custos diretos em saúde, <i>market share</i> conservador).	76
Figura 8. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 2).....	77

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da abiraterona.	19
Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da apalutamida.	22
Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da darolutamida.....	23
Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da enzalutamida.....	24
Quadro 5. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.	25
Quadro 6. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).	26
Quadro 7: Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).	27
Quadro 8. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos de câncer de próstata resistente à castração e não metastático.....	29
Quadro 9. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos de câncer de próstata resistente à castração e metastático.....	30
Quadro 10. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para FACT-P.....	33
Quadro 11. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para EORTC-QLQ-PR25 (subescala de sintomas urinários).	35
Quadro 12. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para CPRCm.	37
Quadro 13. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para CPRCm.	39
Quadro 14. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCnm para o desfecho sobrevida global.	44
Quadro 15. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCnm para o desfecho sobrevida livre de metástase.....	45
Quadro 16. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCnm para o desfecho tempo até a progressão do PSA.	46
Quadro 17. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCm para o desfecho sobrevida global.	48
Quadro 18. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCm para o desfecho sobrevida livre de progressão radiológica.	49
Quadro 19. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCm para o desfecho Tempo até a Progressão do PSA.....	50
Quadro 20. Características do modelo de análise de custo-efetividade.....	52
Quadro 21. Valores de utilidade utilizados no modelo.	58
Quadro 22. Taxas de eventos adversos utilizados no modelo.....	58
Quadro 23. População utilizada no modelo de impacto orçamentário para CPRCnm.....	66
Quadro 24. População utilizada no modelo de impacto orçamentário para CPRCm virgens de quimioterapia.....	66
Quadro 25. População utilizada no modelo de impacto orçamentário para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.....	67
Quadro 26. Cenário atual do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCnm.....	67
Quadro 27. Cenários alternativos 1 e 2, do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCnm.	67
Quadro 28. Cenário atual do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCm e virgens de quimioterapia.	68
Quadro 29. Cenários alternativos 1 e 2, do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCm e virgens de quimioterapia.....	68
Quadro 30. Cenário atual do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCm com uso prévio de quimioterapia.....	68

Quadro 31. Cenários alternativos 1 e 2, do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCm com uso prévio de quimioterapia.....	69
Quadro 32. Cenários alternativos 3 e 4, do <i>market share</i> utilizado na AIO para CPRCnm.	70
Quadro 33. Cenário alternativo 3 e 4, do <i>market share</i> utilizado na AIO para CPRCm e virgens de quimioterapia.....	70
Quadro 34. Cenário alternativo 3 e 4, do <i>market share</i> utilizado na AIO para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.....	71
Quadro 35. Cenários alternativos 5 e 6, do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCnm.	71
Quadro 36. Cenários alternativos 5 e 6, do <i>market share</i> utilizado na AIO de CPRCm e virgens de quimioterapia.....	71
Quadro 37 - Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático com tratamento prévio.	82
Quadro 38 - Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático sem tratamento prévio.....	84
Quadro 39. Recomendações de agências internacionais de ATS para CPRCnm.	89
Quadro 40. Recomendações de agências internacionais de ATS para CPRCm virgens de quimioterapia.....	90
Quadro 41. Recomendações de agências internacionais de ATS para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.....	91

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais resultados para pacientes com CPRCnm.	33
Tabela 2. Principais resultados para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.....	36
Tabela 3. Principais resultados para pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel.	39
Tabela 4. Frequência (n/N) de pacientes que tiveram ao menos um evento adverso.....	40
Tabela 5. Ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3	41
Tabela 6. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (CPRCnm).....	60
Tabela 7. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (CPRCm virgens de quimioterapia).....	62
Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (CPRCm com uso prévio de quimioterapia).	64
Tabela 9. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 para CPRCnm (todos os custos diretos em saúde, <i>market share</i> conservador).	72
Tabela 10. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 para CPRCnm (apenas custos das tecnologias, <i>market share</i> conservador).	73
Tabela 11. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 para CPRCm virgens de quimioterapia (todos os custos diretos em saúde, <i>market share</i> conservador).	75
Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 para CPRCm virgens de quimioterapia.....	76
Tabela 13. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.	78
Tabela 14. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.	78

Sumário

1	Apresentação	11
2	Conflitos de interesse	11
3	Resumo executivo	12
4	Introdução.....	15
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	15
4.2	Tratamento recomendado	16
5	Ficha técnica das tecnologias.....	19
5.1	Características gerais	19
5.2	Preços e custo das tecnologias.....	25
6	Evidências clínicas	26
6.1	Caracterização dos estudos e participantes incluídos.....	28
6.2	Efeitos desejáveis.....	32
6.3	Efeitos indesejáveis.....	40
7	Avaliação da certeza da evidência	42
7.1	Câncer de próstata resistente à castração não metastático	42
7.2	Câncer de próstata resistente à castração metastático	47
8	Balanco entre efeitos desejáveis e indesejáveis.....	51
9	Avaliação econômica	52
9.1	Métodos	53
9.2	Resultados	59
10	Impacto Orçamentário	65
10.1	Métodos	65
10.2	Resultados	72
11	Perspectiva do paciente	80
12	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	81
13	Aceitabilidade.....	87
14	Implementação e viabilidade.....	88
15	Recomendação de agências internacionais de ATS.....	89
16	Considerações finais.....	93
17	Recomendação preliminar da Conitec	94
18	Referências.....	94
	APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas	112
	APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros.....	119
	APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos	120
	APÊNDICE 4 – Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e no PTC	122
	APÊNDICE 5 – Qualidade metodológica das revisões sistemáticas.....	123
	APÊNDICE 6 – Características dos estudos incluídos.....	124
	APÊNDICE 7 – Resultados detalhados das meta-análises diretas e indiretas.....	129
	APÊNDICE 8 – Risco de viés dos estudos incluídos.....	146
	APÊNDICE 9 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário	149
	APÊNDICE 10 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida	151
	APÊNDICE 11 – Curvas de extrapolação para avaliação econômica	159
	APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica	169
	APÊNDICE 13 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário.....	184
	APÊNDICE 14 – Situação patentária.....	203

1 Apresentação

Este relatório refere-se à avaliação da incorporação da **abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida** para o tratamento de adultos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) **em três populações distintas** (não metastático, metastático em pacientes virgens de tratamento e metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia) no Sistema Único de Saúde (SUS). A elaboração do relatório partiu de demandada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde do Ministério da Saúde (SECTICS/MS) em função do processo de atualização das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Os estudos que compõem este relatório foram elaborados pela Unidade de Avaliação de Tecnologias em Saúde (UATS) do Hospital Alemão Oswaldo Cruz (HAOC) juntamente com a Secretaria-Executiva da Conitec, por meio da parceria com o Ministério Saúde via Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

Em 2019, a Conitec incorporou a abiraterona para o câncer de próstata resistente à castração e metastático (CPRCm) de pacientes com uso prévio de quimioterapia, no entanto, o uso da abiraterona também tem demonstrado benefícios em pacientes com CPRCm, que ainda não receberam quimioterapia.

Foram avaliadas como intervenções neste relatório, para câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm), a apalutamida, darolutamida e enzalutamida, associadas à terapia de privação androgênica (TPA) comparadas à TPA isolada. Para CPRCm virgem de quimioterapia as alternativas foram abiraterona e enzalutamida associadas à TPA comparadas à TPA isolada. Por fim, para CPRCm com uso prévio de docetaxel, enzalutamida associada à TPA é a alternativa avaliada, sendo comparada à abiraterona associada à TPA e TPA isolada.

2 Conflitos de interesse

Os autores declaram não possuir conflito de interesses com a matéria.

3 Resumo executivo

Tecnologias: Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida.

Indicação: Adultos diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração, metastático (CPRCm), virgens e com uso prévio de docetaxel e não metastático (CPRCnm).

Demandante: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS/MS).

Introdução: O câncer de próstata é, atualmente, a segunda neoplasia mais comum entre os homens em todo o mundo e compreende 13,5% de todos os diagnósticos de câncer nesta população. A apalutamida, enzalutamida e darolutamida são medicamentos da classe dos inibidores de receptor de androgênio e a abiraterona é um inibidor da síntese de androgênios. Entretanto, todas estas tecnologias são consideradas como agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (ARAT) de segunda geração, atuando como antagonistas não esteroidais do receptor de andrógeno, que podem ser associados à terapia de privação androgênica (TPA), e atuam inibindo a ação da testosterona ou da diidrotestosterona ao se ligarem aos receptores androgênicos periféricos sem ativar a expressão gênica. No SUS, abiraterona está disponível apenas para CPRCm com uso prévio de docetaxel. Apesar disso abiraterona e enzalutamida são recomendadas em diretrizes internacionais para CPRCm (virgens e com uso prévio de quimioterapia) e apalutamida, darolutamida e enzalutamida são recomendadas para CPRCnm.

Perguntas de pesquisa: 1) Apalutamida, darolutamida ou enzalutamida combinadas à TPA são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata não metastático resistente à castração comparadas à TPA isolada ou TPA + bicalutamida?; 2) Abiraterona ou enzalutamida combinadas à TPA são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração comparadas à quimioterapia, TPA isolada ou TPA + bicalutamida (virgens de quimioterapia) ou abiraterona + TPA (em pacientes com uso prévio de quimioterapia)?

Síntese das evidências científicas: Foram identificados estudos para pacientes com CPRCnm (4 ECR) e CPRCm (9 ECR). Para pacientes com CPRCnm, apalutamida, darolutamida e enzalutamida apresentaram elevada eficácia para sobrevida livre de metástase, com 51,0%, 72,0% e 71,0% menor taxa de risco de metástase ou morte quando comparada ao placebo, respectivamente. Para a comparação indireta entre as três alternativas, apalutamida demonstrou menor taxa de risco de metástase ou morte, quando comparada à darolutamida (HR 0,69; IC 95% 0,52-0,91), mas sem diferença estatística quando comparada à enzalutamida (HR 0,97; IC 95% 0,73-1,28). Além disso, darolutamida apresentou maior taxa de risco de metástase ou morte, quando comparada à enzalutamida (HR 1,41; IC 95% 1,07-1,84). Quanto ao desfecho de sobrevida global (SG), as três alternativas demonstraram maior eficácia das alternativas, quando comparadas ao placebo. No entanto, a comparação indireta entre apalutamida, darolutamida e enzalutamida não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre elas. A frequência de eventos adversos gerais foi maior em todas as combinações de TPA com tratamentos ativos comparado a TPA + placebo. No entanto, as comparações indiretas entre apalutamida, darolutamida e enzalutamida não apresentaram diferença estatisticamente significativa. Para pacientes com CPRCm em virgens de quimioterapia, abiraterona e enzalutamida apresentaram razão de risco de óbito diminuída em 25,0% e 29,0%, respectivamente, quando comparadas ao placebo. A comparação indireta entre abiraterona e enzalutamida não apresentou diferença estatisticamente significativa para SG (HR 1,06; IC 95% 0,82-1,37). Para sobrevida livre de progressão radiológica (SLPr), a comparação entre enzalutamida e placebo apresentou uma razão de risco de progressão radiológica ou morte diminuída em 73% para a enzalutamida, ao passo que o estudo que comparou diretamente abiraterona e placebo apresentou uma razão de risco de progressão radiológica ou morte diminuída em 47% para a abiraterona. A comparação de

enzalutamida e bicalutamida demonstrou razão de risco de progressão radiológica ou morte diminuída em 68% para a enzalutamida. Para a análise indireta, nenhuma comparação apresentou diferença estatisticamente significativa. Para eventos adversos grau ≥ 3 em pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, nenhuma das comparações mostrou diferença estatisticamente significativa comparada ao placebo. Da mesma forma, para a comparação indireta, nenhuma diferença foi observada para as comparações realizadas. Para pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia, abiraterona (recomendada no SUS para essa população) e enzalutamida apresentaram razão de risco de óbito diminuída em 27,0% e 37,0%, respectivamente, quando comparadas ao placebo. A comparação indireta entre abiraterona e enzalutamida não apresentou diferença estatisticamente significativa (HR 1,16; IC 95% 0,92-1,45). Para SLPr, abiraterona e enzalutamida apresentaram razão de risco de progressão radiológica ou morte diminuída em 34,0% e 60,0%, respectivamente, quando comparadas ao placebo. A análise indireta, demonstrou uma razão de risco 39,0% menor para enzalutamida, comparada à abiraterona (HR 0,61; IC 95% 0,50-0,74). Para essa população enzalutamida apresentou um risco relativo de eventos adversos grau ≥ 3 , 15% menor que o placebo (variando de 24% a 4%).

Avaliação econômica: Para CPRCnm foi conduzida análise de sobrevida particionada (PartSA) com horizonte temporal de 20 anos. Nesta população, a tecnologia com menores razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) foi darololumamida (R\$204.350/QALY ganho e R\$179.957/AV ganho), seguido por enzalutamida (R\$362.995/QALY ganho e R\$366.562/AV ganho) e apalutamida (R\$598.780/QALY ganho e R\$810.503/AV ganho). Entretanto, nenhuma das tecnologias foi considerada custo-efetiva para o limiar de até 3 vezes o valor de referência de 2022. Para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia foi conduzida PartSA com horizonte temporal de 10 anos. Nesta população, abiraterona foi considerada custo-efetiva (RCEI de R\$36.759/QALY ganho e R\$29.551/AV ganho), mas não enzalutamida (RCEI de R\$702.849/QALY ganho e R\$635.189/AV ganho). Para CPRCm com uso prévio de quimioterapia foi conduzida PartSA com horizonte temporal de 10 anos, comparando enzalutamida com abiraterona ou placebo. Nesta população e comparações, enzalutamida não foi considerada custo-efetiva (R\$1.403.451/QALY ganho e R\$706.814/AV ganho comparado à abiraterona; R\$513.801/QALY ganho e R\$297.232/AV ganho comparado ao placebo).

Análise de impacto orçamentário: Todas as análises foram feitas, considerando uma incorporação por vez. Considerando um horizonte temporal de cinco anos, utilizando demanda epidemiológica, para pacientes com CPRCnm, para o cenário alternativo 1 (10% de difusão ao ano para as tecnologias novas), observa-se que uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS geraria um incremento de custo considerando o custo acumulado em cinco anos, ou seja, um impacto econômico positivo, sendo o menor impacto observado para darololumamida (R\$ 235.013.628), seguida de enzalutamida (R\$ 367.704.473) e apalutamida (R\$ 451.349.838). Para CPRCm virgens de quimioterapia, para o cenário alternativo 1 (difusão de 10% ao ano), observa-se que uma possível incorporação de abiraterona ou enzalutamida no SUS geraria um incremento de custo, considerando o custo acumulado em cinco anos, sendo o menor impacto observado para abiraterona (R\$ 308.148.843), seguido por enzalutamida (R\$3.366.704.024). Para CPRCm com uso de quimioterapia prévia, para o cenário alternativo 1 (10% de difusão ao ano para a enzalutamida), observa-se que uma possível incorporação da tecnologia geraria um incremento de custo considerando o custo acumulado em cinco anos de R\$ 1.271.473.873.

Monitoramento do horizonte tecnológico: Foram detectadas 12 tecnologias em monoterapia ou associados para compor o tratamento de indivíduos com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático, metastático em virgem de tratamento ou metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia. Para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático com tratamento prévio foram selecionados: cabozantinib + atezolizumabe, capivasertib, nivolumabe, olaparibe, opevesostat e pembrolizumabe + olaparibe.

Para o tratamento de câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático sem tratamento prévio foram selecionados: fuzuloparib, ipatasertib, masitinib, olaparibe, pembrolizumabe, rucaparib e stapuldencel-T.

Perspectiva do paciente: A Chamada Pública nº 15/2024 esteve aberta de 01/03/2024 a 13/03/2024 e três pessoas se inscreveram. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente a todos os inscritos. No relato, o participante afirma que faz uso de enzalutamida e Eligard® e que teve bons resultados com o tratamento, sendo considerado atualmente em remissão.

Recomendações de agências internacionais de ATS: Para CPRCnm apalutamida e darolutamida são recomendadas pelas principais agências de ATS, ao passo que enzalutamida não é recomendada pelo NICE e SMC. Para CPRCm virgens de quimioterapia e com uso prévio de quimioterapia, abiraterona e enzalutamida são recomendadas pelas principais agências de ATS (NICE [National Institute for Health and Care Excellence – Inglaterra], CADTH [Canada's Drug and Health Technology Agency – Canadá], SMC [Scottish Medicines Consortium – Escócia]), não sendo identificado recomendação da abiraterona apenas no CADTH para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Considerações finais: Para os desfechos de eficácia, todas as alternativas mostraram resultados superiores quando comparados ao uso de TPA isolada para todas as populações. No entanto, para CPRCnm as alternativas não mostraram diferenças estatísticas quando comparadas indiretamente entre si. Para CPRCm virgens de tratamento e com uso prévio de quimioterapia, enzalutamida demonstrou eficácia superior na comparação indireta com abiraterona. Nas avaliações econômica e de impacto orçamentário, independentemente da população, foi identificado elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação de apalutamida, darolutamida e enzalutamida no SUS, sendo que apenas abiraterona se mostrou custo-efetiva para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, ao considerar o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, gerando um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 308.148.843.

Recomendação preliminar da Conitec: Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião da Conitec realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da abiraterona associada à TPA, mas desfavorável à incorporação da enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos virgens de quimioterapia. Deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associados à TPA) para câncer de próstata resistente à castração não metastático. Deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da enzalutamida associada à TPA para câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos com uso prévio de docetaxel. A principal razão para tomada de decisão desfavorável foi a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar de disposição a pagar e impacto orçamentário incremental elevado.

4 Introdução

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de próstata é uma neoplasia maligna que acomete majoritariamente as células epiteliais dos ácinos e/ou ductos do tecido glandular periférico da próstata. Por esta apresentação, o câncer de próstata também é frequentemente conhecido como adenocarcinoma (90% dos casos), ao passo que subtipos raros de câncer de próstata podem ser do tipo sarcomas e linfomas (1).

A etiologia do câncer de próstata é, em grande parte, desconhecida. Entretanto, os principais fatores de risco identificados são: idade avançada, etnia (mais frequente em negros), histórico familiar da doença, alterações genéticas e epigenéticas em genes associados a neoplasias, níveis androgênicos aumentados, obesidade, tabagismo, dietas ricas em cálcio e laticínios e pobres em alfa-tocoferol e selênio (2). Outro importante fator de risco está relacionado à ocupação laboral, tais como, radiologista, bombeiros e operários de usinas de eletrônicos e eletrodos, uma vez que esses indivíduos se encontram mais frequentemente expostos ao contato com agentes carcinogênicos (arsênio, cádmio, radiação ionizante e elementos radioativos) (3).

O câncer de próstata é, atualmente, a segunda neoplasia mais comum entre os homens em todo o mundo e compreende 13,5% de todos os diagnósticos de câncer nesta população. Estima-se que a taxa de incidência seja de 29,3 casos em 100.000 homens, com um risco global cumulativo ao longo da vida de 3,73% (4,5). Países com índice de desenvolvimento humano (IDH) mais elevados, como EUA, Reino Unido e Japão, apresentam taxas de incidência de câncer de próstata significativamente mais altas que países com IDH baixo a médio (como China, Índia e Brasil) (6). O Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimou 71.730 novos casos de câncer de próstata no Brasil no ano de 2022(7).

O câncer de próstata é considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. As taxas de sobrevida ao câncer de próstata têm melhorado nas últimas décadas, sendo que a sobrevida em 5 anos nos EUA aumentou de 66,9% para 97,8%, desde 1975 a 2016 (8). No ano de 2021, no Brasil, segundo o Atlas de Mortalidade por Câncer (SIM), ocorreram 16.301 óbitos devido ao câncer de próstata (7).

O rastreamento é uma das estratégias mais importantes para o diagnóstico precoce do câncer de próstata, uma vez que a maioria dos pacientes é assintomática. Em países onde esse rastreamento é rotina, a maioria dos diagnósticos é feita quando a doença ainda está confinada apenas ao órgão (9). Taxas elevadas (acima de 4 ng/mL) de níveis séricos do PSA e alteração da consistência ou presença de nodulação pelo toque retal na próstata são as principais suspeitas diagnósticas do câncer de próstata (10). Já a confirmação diagnóstica pode ser feita por biópsia guiada por ultrassonografia e em

casos específicos por biópsia guiada por ressonância magnética (11). No Brasil, o Ministério da Saúde (MS) não recomenda o rastreamento populacional, e sim a realização do exame do PSA (do inglês - *Prostate-Specific Antigen*) como ferramenta diagnóstica (11).

De acordo com as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas (DDT) do Adenocarcinoma de Próstata, o estadiamento da doença é determinado pelos critérios T (tumor), N (linfonodo) e M (metástases) da União Internacional Contra o Câncer (UICC), e a graduação histopatológica, pelo escore de Gleason (11). Ainda, é possível diferenciar o câncer de próstata de acordo com a resposta ou progressão da doença após terapia de privação androgênica (TPA) como sensível ou resistente.

O câncer de próstata resistente à castração é caracterizado por (11):

a) progressão bioquímica em três medidas consecutivas do PSA em paciente com níveis de testosterona de castração (abaixo de 50 ng/mL ou 1,7 nmol/L), com um PSA acima de 2 ng/mL; ou

b) progressão radiológica da doença num paciente com níveis de testosterona de castração, progressão essa definida pelo aparecimento de duas ou mais lesões ósseas na cintilografia ou aumento de lesões de tecidos moles usando-se o método *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST) de avaliação.

4.2 Tratamento recomendado

O tratamento do câncer de próstata é determinado em função do estadiamento e histopatologia do tumor, prognóstico e características do paciente. Nos casos de doença localizada e de baixo risco, as opções terapêuticas envolvem conduta expectante/vigilância ativa e cirurgia de remoção total da próstata (prostatectomia radical) com objetivo curativo (12). De acordo com as DDT do Adenocarcinoma de Próstata, pacientes no estágio inicial podem ainda ser elegíveis para radioterapia/braquiterapia e terapia de privação (ou supressão) androgênica (TPA) a depender do risco de recidiva da doença (11)

Já para pacientes com câncer de próstata avançado ou localmente avançado, não é recomendada a vigilância ativa, sendo indicada a prostatectomia com ou sem radioterapia adjuvante e TPA cirúrgica ou hormonal de longo prazo (11). Normalmente, a quimioterapia é reservada para pacientes que apresentam progressão da doença apesar do uso de TPA (câncer de próstata resistente à castração e metastático, CPRCm) (11).

No entanto, embora o paciente se torne resistente à castração, as DDT recomendam que doentes com câncer de próstata progressivo devam continuar a

hormonioterapia, pois os benefícios observados com a inibição dos receptores androgênicos sinalizam que permitir o aumento dos níveis de testosterona afeta os resultados do tratamento (11).

A TPA pode ser realizada com cirurgia de remoção dos testículos (orquiectomia bilateral), órgão responsável por grande parte da secreção da testosterona, e pelo uso de hormonioterapia (TPA química). Os principais medicamentos empregados para esta finalidade são os agonistas de GnRH (GnRH-a) (por exemplo, goserrelina, triptorrelina, leuprorrelina) que causam bloqueio central da secreção de testosterona pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal, e os antagonistas de GnRH (por exemplo, degarelix, relugolix) que atuam inibindo diretamente os receptores de GnRH (bloqueio periférico) (13,14).

A TPA com GnRH-a ou orquiectomia é capaz de diminuir os níveis séricos de testosterona em até 95%, mas não afeta a produção de androgênios pelas suprarrenais ou no tumor. Dessa forma, os antiandrogênicos esteroidais (por exemplo, ciproterona) ou não esteroidais (*nonsteroidal antiandrogen*, NSAA) (por exemplo, bicalutamida, flutamida) podem ser associados à TPA, e atuam inibindo a ação da testosterona ou da diidrotestosterona ao se ligarem aos receptores androgênicos periféricos sem ativar a expressão gênica (15). A combinação do bloqueio central de testosterona (por orquiectomia ou GnRH-a) com antiandrogênicos é conhecida como bloqueio androgênico máximo (BAM) ou combinado (14).

Nos últimos anos, outros antiandrogênicos conhecidos como novos agentes direcionados ao eixo do receptor de andrógeno (*androgen receptor-axis targeted*, ARAT) (isto é, abiraterona, enzalutamida, apalutamida e darolutamida) foram desenvolvidos. Desde então, os NSAA são conhecidos como ARAT de primeira geração, e os novos agentes como ARAT de segunda geração (11,16). A apalutamida, enzalutamida e darolutamida são medicamentos da classe dos inibidores de receptor de androgênio (RA) ao passo que a abiraterona é um inibidor da síntese de androgênios. Entretanto, abiraterona, enzalutamida, apalutamida e darolutamida são consideradas como ARAT de segunda geração, atuando como antagonistas não esteroidais do receptor de andrógeno.

Em 2019, a Conitec incorporou a abiraterona para o câncer de próstata metastático resistente à castração de pacientes com uso prévio de quimioterapia, no entanto, o uso da abiraterona também tem demonstrado benefícios em pacientes que apresentam neoplasia prostática resistente à castração e que ainda não receberam quimioterapia. Sendo assim, este relatório visa avaliar a eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para pacientes com CPRCm e câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm).

Desta forma, foram consideradas como alternativas neste relatório, para CPRCnm, a apalutamida, bicalutamida, darolutamida e enzalutamida, associadas à TPA comparadas à TPA isolada, TPA + bicalutamida. Para CPRCm virgem de quimioterapia as alternativas foram abiraterona e enzalutamida associadas à TPA comparadas à TPA isolada. Por final, para CPRCm com uso prévio de docetaxel, enzalutamida associada à TPA é a alternativa avaliada, sendo comparada à abiraterona associada à TPA e TPA isolada (Figura 1).

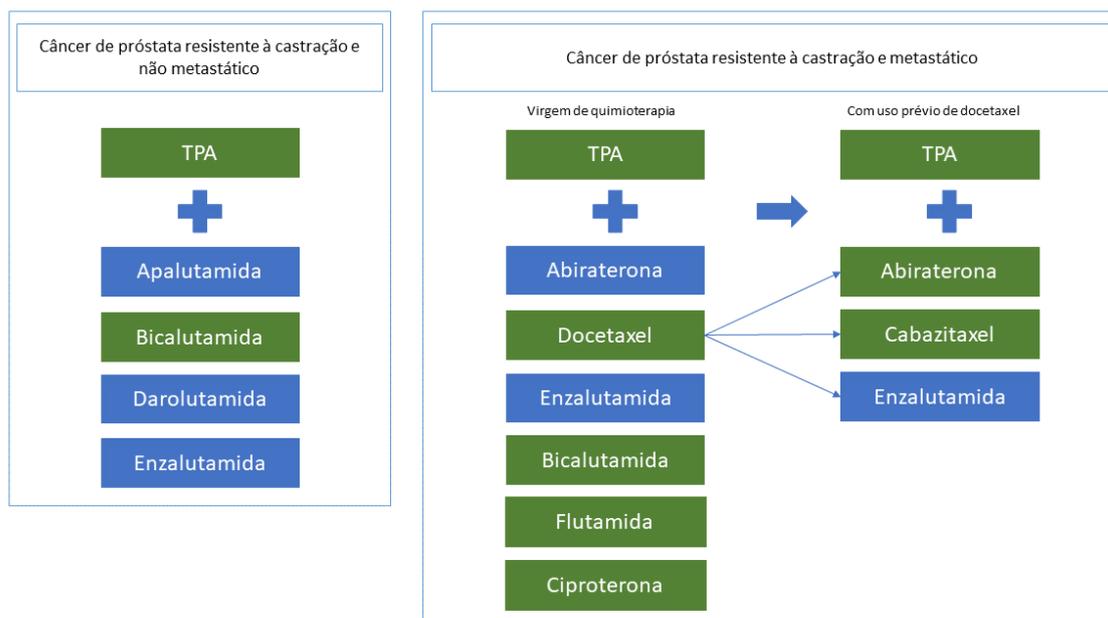


Figura 1. Fluxograma de tratamento.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica. **Notas:** terapias em verde são mencionadas nas DDT e terapias em azul estão sendo avaliadas neste relatório de recomendação; as setas finas indicam que o tratamento seguinte é condicionado ao uso do anterior.

5 Ficha técnica das tecnologias

5.1 Características gerais

Abiraterona

A abiraterona é um inibidor da síntese de androgênios e atua inibindo a enzima 17alfa-hidroxilase/C17,20-liase (CYP17). A CYP17 é responsável por catalisar a conversão de pregnenolona e progesterona em precursores da testosterona, DHEA e androstenediona. A inibição da CYP17 também resulta em um aumento da produção de mineralocorticoides pelas suprarrenais e por isso, a abiraterona deve ser utilizada concomitante à um corticosteroide. O **Quadro 1** a seguir apresenta a ficha técnica da abiraterona.

Quadro 1. Ficha com a descrição técnica da abiraterona.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Acetato de abiraterona
Nome comercial	Em consulta do site da Anvisa em agosto de 2023, havia 13 medicamentos com registro ativo e válido, dentre estes, cinco genéricos.
Apresentação	Comprimidos não revestidos de 250 mg de acetato de abiraterona em frasco com 120 comprimidos. Comprimidos revestidos de 500 mg de acetato de abiraterona em frasco com 60 comprimidos.
Detentores do registro	Em consulta do site da Anvisa em agosto de 2023, foram identificadas nove empresas detentoras de registro da abiraterona.
Fabricantes	Em consulta do site da Anvisa em agosto de 2023, foram identificadas onze empresas fabricantes da abiraterona, sendo quatro destas localizadas no Brasil.
Indicação aprovada na Anvisa	Abiraterona, em combinação com prednisona ou prednisolona e TPA (GnRH-a ou castração cirúrgica), é indicado para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático de alto risco, com diagnóstico recente, não tratados anteriormente com hormônios, ou pacientes que estavam em tratamento hormonal por não mais que três meses e continuam respondendo à terapia hormonal (CPSCm). Abiraterona, em combinação com prednisona ou prednisolona e TPA (GnRH-a ou castração cirúrgica), é indicado tratamento de pacientes com CPRCm que são assintomáticos ou levemente sintomáticos, após falha à TPA, e tratamento de pacientes CPRCm e que receberam quimioterapia prévia com docetaxel.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPRCm, combinado à TPA virgens de quimioterapia (isto é, com e sem uso prévio de hormonioterapia)
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg) como dose oral única diária, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.
Situação patentária	Não foram identificados documentos patentários relacionados à formulação e produto deste medicamento.*

Fonte: Bula do medicamento abiraterona registrada na Anvisa (17). **Legenda:** CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica; * Para mais informações, consultar o Apêndice 14.

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, o acetato de abiraterona deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de doença cardiovascular ou cujas condições médicas preexistentes possam ser comprometidas por aumento da pressão arterial, hipopotassemia ou retenção hídrica (e.g. insuficiência cardíaca, infarto do miocárdio recente ou arritmia ventricular). Por isso, recomenda-se monitoramento mensal da pressão arterial, potássio sérico e retenção hídrica. Outras advertências e precauções descritos na bula incluem (17):

Pode ocorrer diminuição da densidade óssea em homens com CPRCm, e o uso de acetato de abiraterona em combinação com um glicocorticoide pode aumentar esse efeito.

Recomenda-se precaução em doentes com tratamento concomitante com medicamentos que se sabe serem associados a miopatia/rabdomiólise.

Recomenda-se monitoramento dos níveis séricos de transaminases e bilirrubina. Em caso de sintomas de hepatotoxicidade, as transaminases séricas devem ser avaliadas imediatamente, e se houver necessidade, suspender o tratamento.

Recomenda-se cautela, e se houver necessidade de suspender o tratamento com prednisona ou prednisolona, os pacientes devem ser monitorados quanto a sinais de insuficiência adrenocortical. Se a administração de acetato de abiraterona continuar após a suspensão dos corticosteroides, os pacientes devem ser acompanhados quanto a sintomas de excesso de mineralocorticoides.

Eventos adversos: Os eventos adversos mais comuns (observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes) relatados em bula foram: hipertensão, edema periférico, hipopotassemia, infecção do trato urinário e aumentos nos níveis de alanina aminotransferase e/ou aumentos nos níveis de aspartato aminotransferase. Acetato de abiraterona pode causar hipertensão, hipopotassemia e retenção hídrica como consequência farmacodinâmica de seu mecanismo de ação (efeitos mineralocorticoides), e o uso concomitante de corticosteroide reduz a incidência e a gravidade destas reações adversas. Outras reações adversas muito comuns ($\geq 1\%$ dos pacientes) incluíram: edema periférico, hipertrigliceridemia, dispepsia e hematúria (17).

Apalutamida

A apalutamida é um inibidor seletivo de receptor de andrógeno que, ao se ligar diretamente ao domínio de ligação do receptor, impede a sua translocação e ligação no

DNA e, conseqüentemente, bloqueia a transcriçãõ mediada por AR sem apresentar atividade agonista. O **Quadro 2** a seguir apresenta a ficha técnica da apalutamida.

Relatório Preliminar

Quadro 2. Ficha com a descrição técnica da apalutamida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Apalutamida 60 mg
Apresentação	Comprimidos revestidos de 60 mg de apalutamida em frasco com 120 comprimidos revestidos.
Detentor do registro	Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda
Fabricantes	Janssen Ortho Llc, Estados Unidos
Indicação aprovada na Anvisa	Apalutamida está indicada, em combinação com TPA (castração medicamentosa ou cirúrgica), para o tratamento de pacientes com CPRCnm ou CPSCm.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPRCnm, combinado à TPA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é 240 mg (quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrados via oral uma vez ao dia.
Situação patentária	PI0709771 (produto e formulação; vigência prevista até 27/03/2027); BR 12 2020 016139 6 (produto e formulação; vigência prevista até 27/03/2027); BR112015016796 (formulação; vigência prevista até 09/01/2034); BR112017011726 (formulação; vigência prevista até 03/12/2035); BR112017011787 (formulação; vigência prevista até 03/12/2035)*

Fonte: Bula do medicamento apalutamida registrada na Anvisa (18). **Legenda:** CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não-metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica. * Para mais informações, consultar o Apêndice 14.

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, pacientes com risco de fratura devem ser acompanhados e monitorados durante o tratamento, e deve-se considerar o uso de agentes protetores ósseos. Pacientes em uso de apalutamida também devem ser avaliados quanto ao risco de queda, eventos cardiovasculares e cerebrovasculares isquêmicos. O medicamento deve ser descontinuado em casos de convulsão durante o tratamento (18).

Eventos adversos: As reações adversas mais comuns ($\geq 1/10$), reportados na bula do medicamento, foram fadiga, erupções cutâneas diversas, hipertensão, ondas de calor, diarreia, perda de peso e artralgia. Ocorrências de quedas e fraturas em diferentes ossos também foram comumente reportados (18).

Darolutamida

Assim como a apalutamida, a darolutamida atua inibindo competitivamente a ligação do andrógeno, a translocação nuclear e a transcrição mediada por RA. A darolutamida consiste em dois diastereoisômeros [(S,R)-darolutamida e (S,S)-darolutamida] que interconvertem via principal metabólito circulante, chamado ceto-darolutamida. *In vitro*, todas as três substâncias apresentaram atividade farmacológica similar (19). O **Quadro 3** a seguir apresenta a ficha técnica da darolutamida.

Quadro 3. Ficha com a descrição técnica da darolutamida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Darolutamida 300 mg
Apresentação	Comprimido revestido com 300 mg de darolutamida, em cartucho contendo frasco plástico com 120 comprimidos revestidos.
Detentor do registro	Bayer S.A.
Fabricantes	Orion Corporation, Orion Pharma, Finlândia
Indicação aprovada na Anvisa	Darolutamida é indicada para o tratamento de pacientes com CPRCnm e câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm) em combinação com docetaxel.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPRCnm, combinado à TPA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é de 600 mg (dois comprimidos revestidos de 300 mg) de darolutamida, duas vezes ao dia, equivalente a uma dose total de 1200 mg por dia.
Situação patentária	BR112012008823 (produto; vigência prevista até 27/10/2030)*

Fonte: Bula do medicamento darolutamida registrada na Anvisa (19). **Legenda:** CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não-metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica; * Para mais informações, consultar o Apêndice 14.

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, pacientes em uso de darolutamida devem ser avaliados quanto ao risco de desenvolvimento de lesão hepática através do monitoramento dos exames de ALT e/ou AST. Em caso de anormalidades nos testes de função hepática, sugestivas de lesão hepática idiossincrática, o medicamento deve ser descontinuado permanentemente (19).

Eventos adversos: A reação adversa mais frequentemente observada ($\geq 10\%$) em pacientes com CPSCm foram erupção cutânea (rash) e hipertensão. Também foram observados distúrbios hepatobiliares pela elevação de bilirrubina no sangue e dos níveis de ALT/AST (19).

Enzalutamida

A enzalutamida é um inibidor da sinalização do receptor de andrógenos que inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos seus receptores e, conseqüentemente, inibe a translocação nuclear de receptores ativados e inibe a associação do receptor de andrógenos ativados com o DNA. O **Quadro 4** a seguir apresenta a ficha técnica da enzalutamida.

Quadro 4: Ficha com a descrição técnica da enzalutamida.

Tipo	Medicamento
Princípio ativo	Enzalutamida
Apresentação	Cápsulas gelatinosas moles contendo 40 mg de enzalutamida em embalagem com 120 cápsulas, inseridas em 30 bolsas contendo 1 blíster de 4 cápsulas cada.
Detentor do registro	Astellas Farma Brasil Importação E Distribuição De Medicamentos Ltda. Dr. Reddys Farmacêutica Do Brasil Ltda
Fabricantes	Catalent Pharma Solutions, Estados Unidos Lotus Pharmaceutical Co., Ltd, Taiwan
Indicação aprovada na Anvisa	Tratamento de homens adultos com CPRCm que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha à TPA. Tratamento de homens adultos com CPRCm que tenham recebido terapia com docetaxel. Tratamento de homens adultos com CPRCnm Tratamento de homens adultos com CPSCm, sem uso de docetaxel concomitante.
Indicação proposta	Tratamento de adultos com CPRCnm e CPRCm, combinado à TPA
Posologia e Forma de Administração	A dose recomendada é 160 mg (quatro cápsulas de 40 mg) como dose oral única diária, podendo ser ingerido com ou sem alimentos.
Situação patentária	PI0610359 (produto; vigência prevista até 29/03/2026); BR112015005432 (formulação; vigência prevista até 11/09/2033); PI0709682(formulação; vigência prevista até 29/03/2027)*

Fonte: Bula do medicamento enzalutamida registrada na Anvisa (20). **Legenda:** CPSCm: câncer de próstata sensível à castração e metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração e não-metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático; GnRH-a: agonistas do hormônio liberador de gonadotrofinas; TPA: terapia de privação androgênica; * Para mais informações, consultar o Apêndice 14.

Contraindicações e advertências: De acordo com a bula do medicamento, a enzalutamida deve ser permanentemente descontinuada em caso de convulsões. Foram reportados casos de síndrome de encefalopatia posterior reversível e reações de hipersensibilidade em pacientes que receberam enzalutamida. O medicamento não foi avaliado em pacientes com comprometimento renal grave ou doença cardiovascular recente, e por isso, sugere-se cautela no uso do medicamento para estes pacientes (20)

Eventos adversos: As reações adversas mais frequentes são: fadiga, fogachos, hipertensão, astenia, fratura, quedas, alteração cognitiva, doença cardíaca isquêmica e neutropenia. Convulsões ocorreram em 0,5% dos pacientes que receberam o medicamento (20).

5.2 Preços e custo das tecnologias

Foram realizadas consultas nas plataformas de preços praticados em compras públicas estaduais e municipais, via Banco de Preços em Saúde (BPS), e pelo Sistema Integrado de Administração de Serviços Gerais (SIASG) (21). Foram considerados, os menores preços de compras públicas para cada terapia (entre agosto 2022 e fevereiro de 2024). Adicionalmente, foram realizadas buscas na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (22) em fevereiro de 2024. O custo anual de cada terapia foi calculado, considerando a posologia em bula e o preço unitário identificado. Essas informações estão apresentadas no **Quadro 5**.

Quadro 5. Apresentação de preço disponível para as tecnologias no Brasil, e o custo anual de tratamento estimado.

Medicamento	Posologia	Menor preço em compras públicas ¹		CMED - PMVG 18% ²	
		Custo unitário	Custo anual	Custo unitário ³	Custo anual
Abiraterona 250 mg	1.000 mg ao dia (4 comprimidos)	R\$ 5,80	R\$ 8.468,00	R\$ 53,63	R\$ 78.293,35
Abiraterona 500 mg	1.000 mg ao dia (2 comprimidos)	R\$ 142,75	R\$ 104.207,50	R\$ 191,05	R\$ 139.466,01
Apalutamida 60 mg	240 mg ao dia (4 comprimidos)	R\$ 71,46	R\$ 104.346,20	R\$ 95,96	R\$ 140.099,04
Darolutamida 300 mg	600 mg ao dia (2 comprimidos)	R\$ 75,47	R\$ 55.093,10	R\$ 94,58	R\$ 69.040,84
Enzalutamida 40 mg	160 mg ao dia (4 cápsulas)	R\$ 59,00	R\$ 86.140,00	R\$ 94,58	R\$ 138.082,06

Fonte: elaboração própria. **Notas:** ¹ Menor preço identificado em busca no Banco de Preço em Saúde no período entre 09/08/2022 e 09/02/2024); ² Extraído da CMED atualizada em fevereiro de 2024 (publicada em 07/02/2024). ³ Para abiraterona 250/500 mg, considerou-se a apresentação com menor custo na CMED.

6 Evidências clínicas

O parecer técnico-científico (PTC) buscou responder a duas perguntas de pesquisa:

Pergunta de pesquisa 1: “Apalutamida, darolutamida ou enzalutamida combinada à terapia de privação androgênica (TPA) são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata não metastático resistente à castração comparada à TPA isolada ou TPA + bicalutamida?”, elaborada com base no acrônimo PICOS, apresentada no **Quadro 6**.

Quadro 6. Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).

População	Adultos com câncer da próstata resistente à castração e não metastático
Intervenção	Apalutamida + TPA Darolutamida + TPA Enzalutamida + TPA
Comparador	Placebo + TPA Bicalutamida + TPA
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários:</u> Sobrevida global Sobrevida livre de metástase Tempo até a progressão do PSA <u>Secundários:</u> Qualidade de vida relacionada à saúde Evento adverso grave ^a
Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados fase 3.

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** a - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥ 3 . **Legenda:** TPA: Terapia de privação androgênica.

Para pacientes com câncer de próstata resistente a castração e metastático, a pergunta de pesquisa foi separada em duas, a fim de contemplar duas populações: pacientes virgens de quimioterapia e pacientes com uso prévio de docetaxel.

Pergunta de pesquisa 2a: “Abiraterona ou enzalutamida combinada à TPA são eficazes e seguras no tratamento de indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração, virgens de quimioterapia quando comparadas à quimioterapia + TPA, TPA isolada, TPA + bicalutamida ou TPA + flutamida?”

Pergunta de pesquisa 2b: “Enzalutamida combinada à TPA é segura e eficaz no tratamento de indivíduos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenha recebido terapia prévia com docetaxel, quando comparada à quimioterapia + TPA, TPA isolada, TPA + bicalutamida ou abiraterona + TPA?”

As perguntas foram elaboradas conforme acrônimo PICO e estão apresentadas no **Quadro 7**.

Quadro 7: Pergunta PICOS (população, intervenção, comparador, outcomes [desfecho] e study types [tipos de estudos]).

População	Adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração e virgens de quimioterapia	Adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia prévia com docetaxel , tendo progressão da doença
Intervenção	Abiraterona + TPA Enzalutamida + TPA	Enzalutamida + TPA
Comparador	Quimioterapia + TPA Placebo + TPA Bicalutamida + TPA Flutamida + TPA	Quimioterapia + TPA Placebo + TPA Abiraterona + TPA Bicalutamida + TPA
Desfechos (Outcomes)	<u>Primários:</u> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão radiológica Tempo até a progressão do PSA <u>Secundários:</u> Qualidade de vida relacionada à saúde Evento adverso grave ^a	
Tipo de estudo (Study type)	Revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados.	

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** a - Número de participantes com ao menos um evento adverso grau ≥ 3 . Legenda: TPA: Terapia de privação androgênica.

Embora bicalutamida e flutamida tenham sido incluídas na pergunta de pesquisa para a indicação correspondente, atualmente, na prática clínica essas terapias são utilizadas apenas por quatro semanas, com o intuito de evitar o “flare”, sendo recomendado o seu início duas semanas antes da TPA, permanecendo apenas por mais duas semanas de uso concomitante (23). Desta forma, como será elucidado ao longo do relatório, não foram identificados estudos comparativos entre as tecnologias em avaliação e bicalutamida ou flutamida para os desfechos de interesse.

Métodos do PTC são apresentados no **Apêndice 1**. Para registrar o processo de seleção e inclusão de estudos, um fluxograma seguindo o modelo PRISMA 2020 foi elaborado (24) (**Apêndice 2**). A lista completa dos estudos excluídos na etapa de leitura na íntegra é apresentada no **Apêndice 3**. A princípio foram incluídas duas revisões sistemáticas neste PTC, bem como 12 ECRs.

Todos os ARAT foram avaliados em combinação com TPA neste relatório. Dessa forma, para simplificação, algumas vezes os ARAT são mencionados, sem explicitar a combinação com TPA.

Considerando indivíduos com CPRCnm, quatro ECR foram identificados a partir de duas revisões sistemáticas atualizadas e sete revisões sistemáticas desatualizadas (**Apêndice 4**). Nas revisões sistemáticas de Cao *et al.*, 2023 (25) e Zhang *et al.*, 2023 (26)

se incluíram todos os ECR de interesse e, por isso, esses estudos foram considerados elegíveis, seguindo para a fase de avaliação da qualidade metodológica, cujo resultado apontou para qualidade baixa e criticamente baixa (**Apêndice 5**). Novas meta-análises foram elaboradas pelos pareceristas, visto que, embora as duas revisões incluídas contemplem os estudos de interesse, além da baixa qualidade metodológica, Cao *et al.*, 2023 (25) avaliaram apenas o desfecho eventos adversos e Zhang *et al.*, 2023 (26) incluíram tanto pacientes não metastáticos quanto metastáticos ao realizar as comparações indiretas.

Os ECR elegíveis foram: ARAMIS (27,28) que comparou darolutamida com placebo; PROSPER (29–31) comparando enzalutamida com placebo; SPARTAN (26,32–35) para a comparação entre apalutamida e placebo; e STRIVE (36,37) que comparou enzalutamida com bicalutamida. Para todos os estudos e comparações, a TPA foi usada.

Para indivíduos com CPRCm, 10 revisões sistemática foram identificadas, sendo que essas incluíram nove ECR (**Apêndice 4**). Nenhuma revisão sistemática incluiu todos os estudos, não contemplando os critérios de elegibilidade de atualização.

Tendo em vista que para CPRCnm as revisões sistemáticas apresentaram qualidade baixa e criticamente baixa e para CPRCm não foram encontradas revisões sistemáticas atualizadas, nenhuma revisão sistemática apresentou os critérios para consideração de seus resultados neste PTC e a síntese dos ECRs foi realizada pelos autores deste PTC, considerando os resultados individuais dos ECRs e comparações indiretas ou redes.

6.1 Caracterização dos estudos e participantes incluídos

Câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm)

Doze registros relacionados a quatro estudos (ARAMIS, PROSPER, SPARTAN e STRIVE) foram identificados. Como em indivíduos com CPRCnm, um tempo mais curto de duplicação do PSA está associado a um tempo mais curto até metástase ou morte, os estudos restringiram a entrada do participante no estudo a um tempo de duplicação de PSA de 10 meses ou menos.

No estudo ARAMIS, 95% e 94% dos pacientes haviam recebido terapia hormonal prévia no grupo da darolutamida e placebo, respectivamente. Além disso, de forma geral 66% haviam recebido bicalutamida e 13% flutamida. O estudo PROSPER reportou apenas o uso prévio de terapia direcionada aos ossos em 11% e 10% dos pacientes do grupo enzalutamida e placebo, respectivamente. Além disso, para elegibilidade do participante no estudo nenhuma quimioterapia citotóxica prévia era permitida. No estudo SPARTAN 73,4% e 72,3% dos pacientes haviam recebido terapia androgênica de primeira geração

com flutamida, bicalutamida ou nilutamida, nos grupos da apalutamida e placebo, respectivamente. Ademais, o estudo STRIVE não reportou as taxas de uso de terapia prévia.

As principais características dos estudos incluídos estão descritas no Apêndice 6 e as caracterização detalhada dos participantes se encontra no **Quadro 8**.

Quadro 8. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos de câncer de próstata resistente à castração e não metastático.

Estudo/ Acrônimo	Idade (mediana – variação)	ECOG	Tempo de duplicação do PSA	Gleason score	Nível de PSA sérico (ng/mL)	N
ARAMIS (27,28)	DARO+TPA 74 (48-95)	DARO+TPA 0: 650 (68%) 1: 305 (32%)	DARO+TPA ≤6 meses: 70% >6 meses: 30%	<7: 1.106 ≥7: 359	DARO+TPA 9,0 (0,3–858,3)	DARO+TPA 955
	PLAC+TPA 74 (50-92)	PLAC+TPA 0: 391 (71%) 1: 163 (29%)	PSLC+TPA ≤6 meses: 67% >6 meses: 33%		PLAC+TPA 9,7 (1,5-885,2)	PLAC+TPA 554
PROSPER (29–31)	ENZA+TPA 74 (50-95)	ENZA+TPA 0: 747 (80%) 1:185 (20%)	ENZA+TPA <6 meses: 77% ≥6 meses: 23%	ENZA+TPA ≤7: 512 ≥8: 381	ENZA+TPA 11,1 (0,8-1.071,1)	ENZA+TPA 933
	PLAC+TPA 73 (53-92)	PLAC+TPA 0: 382 (82%) 1: 85 (18%)	PLAC+TPA <6 meses: 77% ≥6 meses: 23%	PLAC+TPA ≤7: 242 ≥8: 207	PLAC+TPA 10,2 (0,2-467,5)	PLAC+TPA 468
SPARTAN (26,32– 35)	APA+TPA 74 (48-94)	APA+TPA 0: 623 (77,3%) 1: 183 (22,7%)	APA+TPA ≤6 meses: 72% >6 meses: 28%	APA+TPA ≤7: 443 ≥8: 341	APA+TPA 7,78	APA+TPA 806
	PLAC+TPA 74 (52-97)	PLAC+TPA 0: 311 (77,8%) 1: 89 (22,3%)	PLAC+TPA ≤6 meses: 71% >6 meses: 29%	PLAC+TPA ≤7: 218 ≥8: 169	PLAC+TPA 7,96	PLAC+TPA 401
STRIVE (36,37)	ENZA+TPA 73,5 (50- 92)	ENZA+TPA 0: 56 (80%) 1: 14 (20%)	ENZA+TPA <6 meses: 69% ≥6 meses: 31%	ENZA+TPA ≤7: 32 ≥8: 25	ENZA+TPA NR	ENZA+TPA 70
	BICA+TPA 77 (58-91)	BICA+TPA 0: 53 (76,8%) 1: 16 (14,5%)	BICA+TPA <6 meses: 54% ≥6 meses: 41% NR: 5%	BICA+TPA ≤7: 36 ≥8: 25	BICA+TPA NR	BICA+TPA 69

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; NA: não alcançado; NR: não reportado; PLAC: placebo; PSA: antígeno prostático específico; SG: Sobrevida global; SLM: sobrevida livre de metástase; TPA: terapia de privação androgênica; TPP: tempo até progressão do PSA.

Câncer de próstata resistente à castração e metastático (CPRCm)

Quinze registros relacionados a nove estudos foram identificados. Os estudos ACIS e AFFIRM excluíram pacientes com uso prévio de antiandrogênicos de 2ª geração, mas incluíram pacientes que usaram antiandrogênicos de 1ª geração considerando um período de *washout* de seis ou quatro semanas, respectivamente, e com progressão da doença, após esse período.

Os estudos COU-AA-301 e COU-AA-302 não reportaram restrições quanto ao uso prévio de antiandrogênios, apenas a necessidade de uso prévio de docetaxel ou a restrição de não uso do mesmo, respectivamente.

No estudo PREVAIL, antiandrogênio prévio e uso concomitante de glicocorticoides foram permitidos, mas os pacientes foram elegíveis somente se não receberam quimioterapia citotóxica, cetoconazol ou acetato de abiraterona prévios.

Pu *et al.*, 2022 excluíram pacientes com uso prévio de quimioterapia citotóxica ou abiraterona, enquanto no estudo STRIVE os pacientes foram excluídos se uso de cetoconazol prévio, abiraterona ou quimioterapia citotóxica para câncer de próstata, uso de antiandrogênios 4 semanas antes da inscrição no estudo, sendo que no caso de uso prévio de antiandrogênio, o valor de PSA de triagem deveria ser obtido após a eliminação de qualquer antiandrogênio.

Sun *et al.*, 2016 excluíram pacientes com terapia anterior com abiraterona, cetoconazol ou outros inibidores do CYP17, ou qualquer outro agente direcionado ao receptor andrógeno (tomada dentro de 4 semanas [flutamida] e 6 semanas [bicalutamida/nilutamida] antes do dia 1 do ciclo 1) para câncer de próstata metastático.

Finalmente, Ye *et al.*, 2017 excluíram pacientes previamente tratados para CRPCm com docetaxel, terapia biológica, analgésicos opiáceos para dor relacionada ao câncer, cetoconazol para câncer de próstata (>7 dias), flutamida ou medicamento azólico dentro de 4 semanas antes do ciclo 1 dia 1, ou antiandrogênios não esteroidais.

As principais características dos estudos incluídos estão descritas no Apêndice 6 e as caracterização detalhada dos participantes se encontra no (Quadro 9).

Quadro 9. Caracterização dos participantes incluídos nos estudos de câncer de próstata resistente à castração e metastático.

Estudo/ Acrônimo	Idade (mediana – variação)	ECOG	Gleason score	Nível de PSA sérico (ng/mL)	Terapia prévia	N
ACIS (38)	APA+ABI+PRED+ TPA 71 (66-78)	APA+ABI+PRED+ TPA 0: 336 1: 156	>7: 53%:	APA+ABI+PRE D+TPA 32,3 (11,5- 91,4)	Virgens de quimioterapia	APA+ABI+PR ED+TPA 492
	PLAC+ABI+PRED +TPA 71 (65-77)	PLAC+ABI+PRED+ TPA 0: 333 1: 157		PLAC+ABI+PRE D+TPA 31,2 (12,2- 106,5)		PLAC+ABI+PR ED+TPA 490
AFFIRM (39)	ENZA+TPA 69 (41-92)	0 ou 1: 1.097 2: 102	NR	ENZA+TPA 107,7 (0,2- 11.794,1)	1 ou 2 regimes de quimioterapia para CPRCm, pelo menos um contendo docetaxel	ENZA+TPA 800
	PLAC+TPA 69 (49-89)			PLAC+TPA 128,3 (0,0- 19.000,0)		PLAC+TPA 399

COU-AA-301 (40-42)	ABI+PRED+TPA 69 (42-95) PLAC+PRED+TPA 69 (39-90)	0 ou 1: 1.068 2: 127	ABI+PRED+TPA ≤7: 49% ≥8: 51% PLAC+PRED+TPA ≤7: 46% ≥8: 54%	ABI+PRED+TPA 128,8 (0,4-9.253,0) PLAC+PRED+TPA 137,7 (0,6-10.114,0)	1 ou 2 regimes de quimioterapia para CPRCm, pelo menos um contendo docetaxel	ABI+PRED+TPA 797 PLAC+PRED+TPA 398
COU-AA-302 (43-46)	ABI+PRED+TPA 71 (44-95) PLAC+PRED+TPA 70 (44-90)	NR	ABI+PRED+TPA ≥8: 46% PLAC+PRED+TPA ≥8: 50%	ABI+PRED+TPA 42,0 (0,0-3.927,4) PLAC+PRED+TPA 37,7 (0,7-6.606,4)	Virgens de quimioterapia	ABI+PRED+TPA 546 PLAC+PRED+TPA 542
PREVAIL (47,48)	ENZA+TPA 72 (73-93) PLAC+TPA 71 (42-93)	ENZA+TPA 0: 584 1: 288 PLAC+TPA 0: 585 1: 260	ENZA+TPA ≥8: 56,6% PLAC+TPA ≥8: 52,4%	ENZA+TPA 54,1 (0,1-3.182,0) PLAC+TPA 44,2 (0,3-3.637,0)	Virgens de quimioterapia	ENZA+TPA 872 PLAC+TPA 845
Pu, 2022 (49)	ENZA+TPA 71 (51-89) PLAC+TPA 71 (50-88)	0: 237 1: 151	ENZA+TPA 5-7: 28,3% 8-10: 69,7% PLAC+TPA 5-7: 33,2% 8-10: 61,6%	ENZA+TPA 56,2 (2,5-5.000,0) PLAC+TPA 62,5 (1,5-2.412,0)	Virgens de quimioterapia	ENZA+TPA: PLAC+TPA:
STRIVE (36)	Não reportado separadamente para pacientes com CPRCm				Virgens de quimioterapia	Não reportado separadamente para pacientes com CPRCm
Sun, 2016 (50)	ABI+PRED+TPA 68,2 (±8,3)* PLAC+PRED+TPA 67,7 (±7,75)*	0 ou 1: 92,1% 2: 7,9%	ABI+PRED+TPA ≥8: 64,3% PLAC+PRED+TPA ≥8: 71,9%	ABI+PRED+TPA 799,95 (±1.899,3) PLAC+PRED+TPA 727,81 (±800,7)	1 ou 2 regimes de quimioterapia para CPRCm, pelo menos um contendo docetaxel	ABI+PRED+TPA 143 PLAC+PRED+TPA 71
Ye, 2017 (51)	ABI+PRED+TPA: 69,7 (±8,72)* PLAC+PRED+TPA 70,8 (±8,64)*	ABI+PRED+TPA 0: 80 1: 77 PLAC+PRED+TPA 0: 81 1: 75	ABI+PRED+TPA ≥8: 54% PLAC+PRED+TPA ≥8: 56%	ABI+PRED+TPA 48,6 (0,37-12.633,7) PLAC+PRED+TPA 55,7 (2,37-2.850,2)	Virgens de quimioterapia	ABI+PRED+TPA 157 PLAC+PRED+TPA 156

Fonte: Elaboração própria. **Nota:** *média (Desvio padrão); ~diz respeito ao tempo de seguimento observado no gráfico de Kaplan-Meier dos estudos. **Legenda:** APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; NA: não alcançado; NR: não reportado; PLAC: placebo; PSA: antígeno prostático específico; SG: Sobrevida global; SLM: sobrevida livre de metástase; SLPrad: sobrevida livre de progressão radiológica; TPA: terapia de privação androgênica; TPP: tempo até progressão do PSA.

6.2 Efeitos desejáveis

Resultados detalhados das meta-análises diretas e em rede são apresentados no **Apêndice 7**. Aqui estão sumarizados os principais achados para efeitos desejáveis, neste caso sobrevida global, sobrevida livre de metástase (para CPRCnm) ou sobrevida livre de progressão radiológica (para CPRCm), tempo até a progressão do PSA e qualidade de vida.

Câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm)

Três estudos, contendo diferentes comparações com placebo foram identificados para o desfecho sobrevida livre de metástase e sobrevida global, para pacientes com CPRCnm.

Sobrevida livre de metástase é considerado o desfecho de maior importância no tratamento de pacientes com CPRCnm. Os estudos primários ARAMIS, PROSPER e SPARTAN indicaram elevada eficácia para todas as comparações com placebo para este desfecho. Apalutamida, darolutamida e enzalutamida apresentaram 51,0%, 72,0% e 71,0% menor taxa de risco quando comparada ao placebo, respectivamente (**Tabela 1**). Para a comparação indireta entre as três alternativas, apalutamida demonstrou menor taxa de risco de metástase ou morte, quando comparada à darolutamida (HR 0,69; IC 95% 0,52-0,91), mas sem diferença estatística quando comparada à enzalutamida (HR 0,97; IC 95% 0,73-1,28). Além disso, darolutamida apresentou maior taxa de risco de metástase ou morte, quando comparada à enzalutamida (HR 1,41; IC 95% 1,07-1,84) (**Apêndice 7**).

Quanto ao desfecho de **sobrevida global**, os estudos primários ARAMIS, PROSPER e SPARTAN demonstraram maior eficácia das alternativas, quando comparadas ao placebo (**Tabela 1**). No entanto, a comparação indireta entre apalutamida, darolutamida e enzalutamida não demonstrou diferença estatisticamente significativa entre elas (**Apêndice 7**).

Para o desfecho de **tempo até progressão do PSA (TPP)**, além dos estudos ARAMIS, PROSPER e SPARTAN, foi identificado o estudo STRIVE para paciente com CPRCnm. Os três primeiros, indicaram elevada eficácia para todas as comparações com placebo. No estudo STRIVE, bicalutamida é comparada diretamente à enzalutamida, apontando que

a enzalutamida apresenta uma razão de risco de progressão PSA diminuída em 82,0% quando comparada à bicalutamida (HR 0,18; IC 95%: 0,10 - 0,34) (**Tabela 1**).

A comparação indireta entre as quatro alternativas para TPP demonstrou que apalutamida possui menor taxa de risco quando comparada à bicalutamida (HR 0,18; IC 95% 0,09-0,36) e darolutamida (HR 0,54; IC 95% 0,41-0,71), mas sem diferença estatística quando comparada à enzalutamida (HR 1,00; IC 95% 0,73-1,36). Por outro lado, darolutamida apresentou menor taxa de risco quando comparada à bicalutamida (HR 0,33; IC 95% 0,17-0,66) e maior taxa de risco quando comparada à enzalutamida (HR 1,86; IC 95% 1,38-2,51) (**Apêndice 7**).

Tabela 1. Principais resultados para pacientes com CPRCnm.

	ARAMIS (27,28)	PROSPER (29–31)	SPARTAN (29–31)	STRIVE (36,37)
SG	(~60 meses)	(~72 meses)	(~76 meses)	
	DARO+TPA: NA (56,1–NA)	ENZA+TPA: 67,0 meses (64,0–NA)	APA+TPA: 73,9 meses (61,2–NA)	NR
	PLAC+TPA: NA (46,9–NA)	PLAC+TPA: 56,3 meses (54,4–63,0)	PLAC+TPA: 59,9 meses (52,8–NA)	
	HR 0,69 (IC 95% 0,53-0,88), p=0,003	HR 0,73 (IC 95% 0,61–0,89), p=0,001	HR 0,78 (IC 95% 0,64–0,96), p=0,016	
SLM	(~48 meses)	(~42 meses)	(~44 meses)	
	DARO+TPA: 40,4 meses (34,3–NA)	ENZA+TPA: 36,6 meses (33,1–NR)	APA+TPA: 40,5 meses (NA–NA)	NR
	PLAC+TPA: 18,4 meses (15,5–22,3)	PLAC+TPA: 14,7 meses (14,2–15,0)	PLAC+TPA: 16,2 meses (14,59–18,4)	
	HR 0,41 (IC 95% 0,34–0,50), p<0,001	HR 0,29 (IC 95% 0,24–0,35), p<0,001	HR 0,28 (IC 95% 0,23–0,35), p<0,001	
TPP	(~48 meses)	(~42 meses)	(~76 meses)	(~30 meses)
	DARO+TPA: 33,2 (25,9–NA)	ENZA+TPA: 37,2 meses (33,1–NA)	APA+TPA: 40,5 meses (NR)	ENZA+TPA: NA (NA–NA)
	PLAC+TPA: 7,3 (3,9–7,4)	PLAC+TPA: 3,9 meses (3,8–4,0)	PLAC+TPA: 3,7 meses (NR)	BICA+TPA: 11,1 meses (8,4–13,9)
	HR 0,13 (IC 95% 0,11–0,16), p<0,001	HR: 0,07 (IC 95% 0,05–0,08), p<0,001	HR 0,07 (IC 95% 0,06–0,09), p<0,0001	HR 0,18 (IC 95% 0,10–0,34), p<0,001

Fonte: elaboração própria. **Nota:** ~≈aproximadamente: diz respeito ao tempo de seguimento observado no gráfico de Kaplan-Meier dos estudos. **Legenda:** APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; IC: intervalo de confiança; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; HR: *hazard ratio*; NA: não alcançado; NR: não reportado; PLAC: placebo; PSA: antígeno prostático específico; SG: Sobrevida global; SLM: sobrevida livre de metástase; TPA: terapia de privação androgênica; TPP: tempo até progressão do PSA.

Para o desfecho de **qualidade de vida**, os resultados reportados foram bastante heterogêneos, sendo assim, foram reportados detalhadamente nos **Quadro 10 e Quadro 11**. De forma geral, observa-se que as pontuações médias para ambas as comparações com placebo não alcançaram limiares clinicamente significativos.

Quadro 10. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para FACT-P.

	FACT-P total	Diferença
Darolutamida + TPA versus placebo + TPA	112,9 (IC 95% 111,8–114,0) versus 111,6 (IC 95% 110,5–112,7)	1,3 (IC 95% 0,4–2,1)
Enzalutamida + TPA	Linha de base	Diferença média da linha de base:

versus placebo + TPA	119,54 (DP ±17,75) versus 120,79 (DP ±16,73)	-7,17 (IC 95% -8,98- - 5,35) versus -9,20 (IC 95% -12,05- -6,36) DM: 2,04 (IC 95% -0,97-5,04), p=0,184
Apalutamida + TPA versus placebo + TPA	Antes da metástase: 117,9 (DP ±1,4) versus 117,9 (DP ±1,3) Depois da metástase: 112,5 (DP ±1,9) versus 114,5 (DP ±1,6)	Antes da metástase: 0,0 (calculado) Depois da metástase: -2,0 (calculado)

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Escores mais altos representam melhor qualidade de vida relacionada à saúde, variando de 1 a 156. Os pacientes foram definidos como tendo deterioração total da qualidade de vida se tivessem uma diminuição de ≥ 10 pontos no escore total do FACT-P. **Legenda:** DP: desvio padrão; FACT-P: Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Próstata (do inglês *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*); IC: intervalo de confiança; TPA: terapia de privação androgênica.

Relatório Preliminar

Além disso, os escores do Questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC-QLQ-PR25) sugeriram baixa carga dos sintomas urinários, sem diferença estatística para a comparação de enzalutamida e placebo.

Quadro 11. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para EORTC-QLQ-PR25 (subescala de sintomas urinários).

	EORTC-QLQ-PR25	Diferença
Darolutamida + TPA versus placebo + TPA	23,7 (IC 95% 22,4,-25,0) versus 26.4 (IC 95% 25,1-27,8)	-2,7 (IC 95% -3,8- -1.7)
Enzalutamida + TPA versus placebo + TPA	Linha de base 20,69 (DP ±17,55) versus 20,02 (DP ±17,68)	Diferença média da linha de base: 3,07 (IC 95% 1,31-4,83) versus 3,93 (IC 95% 1,08-6,77) DM: -0,86 (IC 95% -3,89-2,18), p=0,579
Apalutamida + TPA versus placebo + TPA	NR	NR

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Escores mais altos refletem maior impacto dos sintomas, variando de 0 a 100. Os pacientes foram definidos como tendo deterioração na subescala de sintomas urinários se experimentassem um aumento de ≥ 8 pontos. **Legenda:** DP: desvio padrão; EORTC-QLQ-PR25: Questionário de qualidade de vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer, com 25 itens; IC: intervalo de confiança; TPA: terapia de privação androgênica.

Câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm)

Para os medicamentos utilizados no tratamento de pacientes com CPRCm, para todos os desfechos, primeiramente foram realizadas análises de forma global, compreendendo todos os estudos que apresentaram resultados para o respectivo desfecho (Apêndice 7). Em seguida, foram realizadas subanálises, considerando o uso ou não de quimioterapia prévia ao tratamento avaliado.

Vale ressaltar que não foram identificados estudos utilizando quimioterapia (docetaxel e cabazitaxel) elegíveis à pergunta de pesquisa deste PTC.

Para o desfecho de sobrevida livre de progressão radiológica, visto a possibilidade de os estudos diferirem em sua definição, estas foram coletadas e estão dispostas detalhadamente no **Apêndice 6**.

Pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia

Quatro estudos (ACIS, COU-AA-302, PREVAIL e Pu, 2022), contendo diferentes comparações foram identificados para o desfecho **sobrevida global**, para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia. Abiraterona, apalutamida + abiraterona e enzalutamida foram comparadas, entretanto, apalutamida não possui registro na Anvisa para pacientes com CPRCm e foi incluída na meta-análise apenas para aumentar a conectividade da rede

e por consequência, sua robustez, correspondendo a um conjunto suplementar de comparação segunda definição da Colaboração Cochrane. Abiraterona e enzalutamida apresentaram razão de risco de óbito diminuída em 25,0% e 29,0%, respectivamente, quando comparadas ao placebo.

A comparação indireta entre abiraterona e enzalutamida não apresentou diferença estatisticamente significativa (HR 1,06; IC 95% 0,82-1,37) (**Apêndice 7**).

Cinco estudos (ACIS, COU-AA-302, PREVAIL, Pu, 2022 e STRIVE) foram identificados para o desfecho **sobrevida livre de progressão radiológica** em pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia. O resultado combinado diretamente para a comparação de enzalutamida e placebo apresentou uma razão de risco de progressão radiológica diminuída em 73% para a enzalutamida, ao passo que o estudo que comparou diretamente abiraterona e placebo apresentou uma razão de risco de progressão radiológica diminuída em 47% para a abiraterona. A comparação de enzalutamida e bicalutamida demonstrou razão de risco de progressão radiológica diminuída em 68% para a enzalutamida (**Tabela 2**). Para a análise indireta, nenhuma comparação apresentou diferença estatisticamente significativa (**Apêndice 7**).

Os seis estudos (ACIS, COU-AA-302, PREVAIL, Pu, 2022, STRIVE e Ye, 2017) reportaram o desfecho **tempo até a progressão do PSA**, sendo que a razão de risco de progressão do PSA foi de 54,0% e 75,0% para abiraterona e enzalutamida, respectivamente quando comparada ao placebo. A comparação direta entre enzalutamida e bicalutamida, mostrou uma razão de risco 81,0% menor para enzalutamida (**Tabela 2**). No entanto, para as comparações indiretas, não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas (**Apêndice 7**).

Tabela 2. Principais resultados para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.

	SG	SLPr	TPP
	(~68 meses)	(~64 meses)	(NR)
	APA+ABI+PRED+TPA: 36,2 meses (32,8-38,8)	APA+ABI+PRED+TPA: 24 meses (19,7-27,5)	APA+ABI+PRED+TP A: 13,8 meses (12,0-15,6)
ACIS (38)	PLAC+ABI+PRED+TPA: 33,7 meses (31,2-38,3)	PLAC+ABI+PRED+TPA: 16,6 meses (13,9-19,3)	PLAC+ABI+PRED+TP A: 12,0 meses (10,2-13,8)
	HR 0,95 (IC 95% 0,81-1,11)	HR 0,69 (IC 95% 0,58-0,83)	HR 0,87 (IC 95% 0,74-1,02)
	(~60 meses)	(~36 meses)	(~36 meses)
	ABI+PRED+TPA: 34,7 meses (32,7-36,8)	ABI+PRED+TPA: 16,5 meses (11,66-NA)	ABI+PRED+TPA: 11,1 meses (NR)
COU-AA-302 (43-46)	PLAC+PRED+TPA: 30,3 meses (28,7-33,3)	PLAC+PRED+TPA: 8,28 meses (8,12-8,54)	PLAC+PRED+TPA: 5,6 meses (NR)
	HR 0,81 (IC 95% 0,70-0,93)	HR 0,53 (IC 95% 0,45-0,62)	HR 0,49 (IC95% 0,42-0,57)

	(~33 meses) ENZA+TPA: 36 meses (34-38) PLAC+TPA: 31 meses (29-34) HR 0,71 (IC 95% 0,60- 0,84)	(~18 meses) ENZA+TPA: NA (13,8- NA) PLAC+TPA: 3,9 meses (3,7-5,4) HR 0,19 (IC 95% 0,15- 0,23)	(~33 meses) ENZA+TPA: 11,2 meses (11,1-13,7) PLAC+TPA: 2,8 meses (2,8-2,9) HR 0,17 (IC 95% 0,15-0,20)
	(~84 meses) ENZA+TPA: 39,06 meses (29,24-57,63) PLAC+TPA: 27,1 meses (21,88-37,82) HR 0,70 (IC 95% 0,51- 0,95)	(~14 meses) ENZA+TPA: NA (10,97- NA) PLAC+TPA: 5,3 meses (3,61-11,33) HR 0,31 (IC 95% 0,20- 0,46)	(~16 meses) ENZA+TPA: 8,3 meses (5,72-10,25) PLAC+TPA: 2,8 meses (2,83-4,63) HR 0,38 (IC 95% 0,27-0,52)
	Não reportado separadamente para pacientes com CPRCm	(~30 meses) ENZA+TPA: NA (16,7- NA) BICA+TPA: 8,3 meses (8,1-11,1) HR 0,32 (IC 95% 0,21- 0,50)	(~30 meses) ENZA+TPA: 24,9 meses (16,6-NA) BICA+TPA: 5,7 meses (5,6-8,3) HR 0,19 (IC 95% 0,13-0,28)
	NR	NR	(~12 meses) ABI+PRED+TPA: NA PLAC+PRED+TPA: 3,8 meses HR 0,42 (IC 95% 0,27-0,65)
PREVAIL (47,48)			
Pu, 2022 (49)			
STRIVE (36)			
Ye, 2017 (51)			

Fonte: elaboração própria. **Nota:** ~=aproximadamente: diz respeito ao tempo de seguimento observado no gráfico de Kaplan-Meier dos estudos. **Legenda:** APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; IC: intervalo de confiança; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; HR: *hazard ratio*; NA: não alcançado; NR: não reportado; PLAC: placebo; PSA: antígeno prostático específico; SG: Sobrevida global; SLPr: sobrevida livre de progressão radiológica; TPA: terapia de privação androgênica; TPP: tempo até progressão do PSA.

Os resultados para **qualidade de vida** apresentam heterogeneidade quanto à medida reportada, desta forma os principais resultados estão apresentados de forma narrativa no **Quadro 12**.

Quadro 12. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para CPRCm.

Estudo	Principais resultados
ACIS (38)	O tempo médio de deterioração para a pontuação total do FACT-P foi de 12,9 meses (IC 95% 9,0–15,7) para o grupo apalutamida mais abiraterona-prednisona e 15,7 meses (12,8–18,4) para o grupo apalutamida mais abiraterona-prednisona. o grupo abiraterona-prednisona (HR 1,16, 0,94–1,42; p = 0,16).
COU-AA-302 (43–46)	O tempo médio para deterioração da qualidade de vida foi maior em pacientes designados para abiraterona mais prednisona do que naqueles designados para placebo mais prednisona, conforme avaliado pela pontuação total do FACT-P (12,7 meses [IC 95% 11,1–14,0] <i>versus</i> 8,3 meses [7,4–10,6]; HR 0,78, IC 95% 0,66–0,92; p=0,003) e pela pontuação na subescala específica para câncer de próstata (11,1 meses [8,6–13,8] <i>versus</i> 5,8 meses [5,5–8,3]; HR 0,70, IC 95% 0,60–0,83; p<0,0001) ."
PREVAIL (47,48)	O tempo médio até uma deterioração da qualidade de vida, conforme medido na escala FACT-P, foi de 11,3 meses no grupo enzalutamida e 5,6 meses no grupo placebo (razão de risco, 0,63; P <0,001).

Pu, 2022 (49)	FACT-P no grupo enzalutamida, nove pacientes (4,5%) tiveram deterioração de FACT-P versus sete pacientes (3,7%) no grupo placebo. O tratamento com enzalutamida foi associado a uma redução, não estatisticamente significativa, de 27% no risco de degradação do FACT-P (HR 0,73; IC 95% 0,27–1,99; p= 0,54).
STRIVE (36)	NR
Ye, 2017 (51)	A pontuação total média do FACT-P aumentou de 116,65 (ciclo 1 dia 1) (n=157) para 120,18 (ciclo 7, dia 1) (n=45) no grupo abiraterona e de 116,18 (ciclo 1 dia 1) (n=156) a 117,85 (ciclo 7, dia 1) (n=30) no grupo prednisona. O aumento numérico na pontuação média total do FACT-P foi maior para o grupo da abiraterona, e mais pacientes no grupo da abiraterona (n=18, 11,5%) do que no grupo da prednisona (n=10, 6,4%) alcançaram melhoria de 10 pontos no FACT -P pontuação total na visita do ciclo 7, dia 1 em comparação com a linha de base. Da mesma forma, a pontuação média do câncer de próstata FACT-P aumentou de 34,25 (ciclo 1 dia 1) para 35,28 (ciclo 7, dia 1) no grupo da abiraterona e de 32,96 (ciclo 1 dia 1) para 34,12 (ciclo 7, dia 1) no grupo prednisona. O aumento numérico na pontuação do câncer de próstata FACT-P foi semelhante entre os dois grupos.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** FACT-P=Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Próstata (do inglês *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*).

Pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel

Três estudos (AFFIRM, COU-AA-301 e Sun, 2016), contendo comparações para enzalutamida e abiraterona foram identificados para o desfecho **sobrevida global**, para pacientes com CPRCm após quimioterapia. Abiraterona e enzalutamida apresentaram razão de risco de óbito diminuída em 27,0% e 37,0%, respectivamente, quando comparadas ao placebo.

A comparação indireta entre abiraterona e enzalutamida não apresentou diferença estatisticamente significativa (HR 1,16; IC 95% 0,92-1,45) (**Apêndice 7**).

Dois estudos (AFFIRM e COU-AA-301) reportaram o desfecho **sobrevida livre de progressão radiológica** em pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia. Abiraterona e enzalutamida apresentaram razão de risco de progressão radiológica diminuída em 34,0% e 60,0%, respectivamente, quando comparadas ao placebo (**Tabela 3**). A análise indireta, demonstrou uma razão de risco 39,0% menor para enzalutamida, comparada à abiraterona (HR 0,61; IC 95% 0,50-0,74) (**Apêndice 7**).

Três estudos (AFFIRM, COU-AA-301 e Sun, 2016) reportaram o desfecho **tempo até a progressão do PSA**, para pacientes com CPRCm após quimioterapia. Abiraterona e enzalutamida apresentaram razão de risco diminuída em 41,0% e 75,0%, respectivamente, quando comparadas ao placebo (**Tabela 3**). A comparação indireta demonstrou uma razão de risco 58,0% menor para enzalutamida, comparada à abiraterona (**Apêndice 7**).

Tabela 3. Principais resultados para pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel.

	SG	SLPr	TPP
	(~24 meses)	(~24 meses)	(~24 meses)
AFFIRM (39)	ENZA+TPA: 18,4 meses (17,3-NA)	ENZA+TPA: 8,3 meses (8,2-9,4)	ENZA+TPA: 8,3 meses (5,8-8,3)
	PLAC+TPA: 13,6 meses (11,3-15,8)	PLAC+TPA: 2,9 meses (2,8-3,4)	PLAC+TPA: 3,0 meses (2,9-3,7)
	HR 0,63 (IC 95% 0,53-0,75)	HR 0,40 (IC 95% 0,35-0,47)	HR 0,25 (IC 95% 0,20-0,30)
	(~30 meses)	(NR)	(NR)
COU-AA-301 (40,41)	ABI+PRED+TPA: 15,8 meses (14,8-17,0)	ABI+PRED+TPA: 5,6 meses (5,6-6,5)	ABI+PRED+TPA: 8,5 meses (8,3-11,1)
	PLAC+PRED+TPA: 11,2 meses (10,4-13,1)	PLAC+PRED+TPA: 3,6 meses (2,9-5,5)	PLAC+PRED+TPA: 6,6 meses (5,6-8,3)
	HR 0,74 (IC 95% 0,64-0,86)	HR 0,66 (IC 95% 0,58-0,76)	HR 0,63 (IC 95% 0,52-0,78)
	(~21 meses)		(~18 meses)
Sun, 2016 (50)	ABI+PRED+TPA: NA (521,00-NA)	NR	ABI+PRED+TPA: 169 dias (141-197)
	PLAC+PRED+TPA: NA (371,00-NA)		PLAC+PRED+TPA: 84 dias (31-113)
	HR 0,604 (ICR 95% 0,356-1,026)		HR 0,506 (IC 95% 0,356-0,719)

Fonte: elaboração própria. **Nota:** ~=aproximadamente; diz respeito ao tempo de seguimento observado no gráfico de Kaplan-Meier dos estudos. **Legenda:** APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; IC: intervalo de confiança; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; HR: *hazard ratio*; NA: não alcançado; NR: não reportado; PLAC: placebo; PSA: antígeno prostático específico; SG: Sobrevida global; SLM: sobrevida livre de metástase; TPA: terapia de privação androgênica; TPP: tempo até progressão do PSA.

Os resultados para **qualidade de vida** apresentam heterogeneidade quanto à medida reportada, desta forma os principais resultados estão reportados de forma narrativa no **Quadro 13**.

Quadro 13. Principais achados para qualidade de vida relacionada a saúde para CPRCm.

Estudo	Principais resultados
AFFIRM (39)	Enzalutamida foi superior ao placebo para a resposta de qualidade de vida FACT-P (43% <i>versus</i> 18%, p<0,001)
COU-AA-301 (40,41)	Melhorias significativas na pontuação total do FACT-P foram observadas em 48% dos pacientes que receberam abiraterona <i>versus</i> 32% dos pacientes que receberam prednisona (p < 0,0001). Além disso, o tempo médio para deterioração na pontuação total do FACT-P foi maior em pacientes que receberam abiraterona (59,9 semanas <i>versus</i> 36,1 semanas; p < 0,0001).
Sun, 2016 (50)	Para a análise FACT-P e BFI, as avaliações do ciclo 10, dia 1, foram utilizadas como parâmetros finais devido ao número limitado de resultados disponíveis para análise

posterior. Pontuação média total do FACT-P (110,3/106,6) e pontuação FACT-P específica (31,2/30,8) numericamente mais altas. Pontuações médias do BFI mais baixas (fadiga [1,7 versus 2,8], nível habitual de fadiga nas últimas 24 horas [1,6 versus 2,6] e pior nível de fadiga nas últimas 24 horas [1,9 versus 3,0]) foram observados no grupo abiraterona-prednisona do que no grupo placebo-prednisona.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** BFI: Inventário breve de fadiga; FACT-P: Avaliação Funcional da Terapia do Câncer-Próstata (do inglês *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*).

6.3 Efeitos indesejáveis

Resultados detalhados das meta-análises diretas e em rede são apresentados no **Apêndice 7**. Aqui resumamos os principais achados para efeitos indesejáveis, neste caso eventos adversos.

Câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm)

Três estudos reportaram eventos adversos (ARAMIS, PROSPER e SPARTAN) para pacientes com CPRCnm. A frequência de eventos adversos gerais foi elevada em todas as comparações. Por outro lado, para eventos adversos graves (grau ≥ 3), numericamente a menor taxa foi observada no estudo SPARTAN (27) para darolutamida (28,6%), seguida de enzalutamida (31,4%) no estudo PROSPER (31) e apalutamida (46,3%) no estudo ARAMIS (33) (**Tabela 4**), sendo que todas as comparações com placebo apresentaram risco relativo favorecendo o placebo (**Apêndice 7**). No entanto, a comparação indireta entre apalutamida, darolutamida e enzalutamida não apresentaram diferença estatisticamente significativa (**Apêndice 7**).

Tabela 4. Frequência (n/N) de pacientes que tiveram ao menos um evento adverso.

ESTUDO	ARAMIS		PROSPER		SPARTAN	
	APA+TPA	PLAC+TPA	ENZA+TPA	PLAC+TPA	DARO+TPA	PLAC+TPA
Comparação						
Eventos adversos gerais	775/803 (96,5%)	371/398 (93,2%)	808/930 (87,0%)	360/465 (77,0%)	794/954 (83,2%)	426/554 (76,9%)
Eventos adversos graves	372/803 (46,3%)	137/398 (34,4%)	292/930 (31,4%)	109/465 (23,4%)	273/954 (28,6%)	126/554 (22,7%)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida, ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm)

A taxa de eventos adversos grau ≥ 3 para os oito estudos que reportaram esse desfecho para pacientes com CPRCm está descrita na **Tabela 5**.

Tabela 5. Ocorrência de eventos adversos grau ≥ 3 .

	ABI+TPA N/N (%)	APA+ ABI+TPA N/N (%)	ENZA+TPA N/N (%)	PLA+TPA N/N (%)
ACIS	287/489 (58,7)	311/490 (63,5)	NA	NA
AFFIRM	NA	NA	362/800 (45,3)	212/399 (53,1)
COU-AA-301	287/791 (36,3)	NA	NA	137/394 (34,8)
COU-AA-302	288/542 (53,1)	NA	NA	251/540 (46,5)
PREVAIL	NA	NA	462/871 (53,0)	318/844 (37,7)
PU, 2022	NA	NA	49/198 (24,7)	56/190 (29,5)
SUN, 2016	55/143 (38,5)	NA	NA	29/71 (40,8)
YE, 2017	30/157 (19,1)	NA	NA	39/156 (25,0)

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; n/N: número; NA: não aplicável; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia

Cinco estudos (ACIS, COU-AA-302, PREVAIL, Pu, 2022 e Ye, 2017) reportaram resultados para eventos adversos grau ≥ 3 em pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, sendo que nenhuma das comparações mostrou diferença estatisticamente significativa comparada ao placebo. Da mesma forma, para a comparação indireta, nenhuma diferença foi observada para todas as comparações realizadas (Apêndice 7)

Pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel

Para pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia, os três estudos (AFFIRM, COU-AA-301 e Sun, 2016) reportaram resultados para eventos adversos grau ≥ 3 . No entanto, para essa população enzalutamida apresentou um risco relativo de eventos adversos grau ≥ 3 15% menor que o placebo (variando de 24% a 4%). Esse resultado a princípio pode sugerir uma incoerência, entretanto, foi observado que o principal evento adverso de grau ≥ 3 identificado em maior frequência no grupo placebo foram os eventos relacionados ao esqueleto, uma das reações adversas comuns da TPA, no entanto, os estudos não reportaram a dose de TPA utilizada em cada grupo.

7 Avaliação da certeza da evidência

De maneira geral, e considerando a abordagem GRADE, a certeza da evidência variou entre alta à baixa e os motivos para rebaixamento da qualidade estão explicitados nos quadros a seguir. Detalhes da avaliação de risco de viés são apresentados no Apêndice 8.

7.1 Câncer de próstata resistente à castração não metastático

Para esta população, a certeza da evidência variou entre alta e moderada, sendo que para:

- a comparação entre apalutamida e placebo a qualidade foi considerada alta para todos os desfechos, enquanto para tempo até a progressão do PSA a comparação entre apalutamida e bicalutamida foi considerada moderada;
- a comparação entre darolutamida e placebo ou bicalutamida a qualidade foi considerada moderada para todos os desfechos;
- a comparação entre enzalutamida e placebo ou bicalutamida, a qualidade foi avaliada como alta para todos os desfechos;

Os estudos primários de apalutamida e enzalutamida comparados ao placebo e enzalutamida comparada à bicalutamida apresentaram baixo risco de viés, enquanto o estudo ARAMIS para darolutamida apresentou algumas preocupações relacionadas à perda de seguimento elevada no estudo primário, quase duas vezes maior que para o grupo placebo e, portanto, para as comparações entre darolutamida e placebo, todos os desfechos foram penalizados por limitações metodológicas.

Além disso, embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação entre estudos, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram

realizadas, e, portanto, nenhum desfecho foi penalizado por viés de publicação (Quadros 14, 15 e 16).

Relatório Preliminar

Quadro 14. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCnm para o desfecho sobrevida global.

<p>População: Adultos com CPRCnm Intervenções: Apalutamida; Darolutamida, Enzalutamida (associados à TPA) Comparador: Placebo (uso de TPA isolada) Desfecho: Sobrevida Global</p>							
Comparação (estudos, participantes)	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
APA+TPA versus placebo +TPA (direta) (1 ECR, 1.207)	HR 0,78 (0,64-0,96)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DARO+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR, 1.509)	HR 0,69 (0,54-0,89)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR; 1.401)	HR 0,73 (0,60-0,88)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
<p>Definições: ¹ Embora o número de estudos não permita a análise de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas. ² Preocupações relacionadas a perda de seguimento elevada no estudo primário, quase duas vezes maior que para o grupo placebo.</p>							
<p>Grau da evidência conforme GRADE Working Group (ou certeza da evidência): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito</p>							

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro 15. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCnm para o desfecho sobrevida livre de metástase.

<p>População: Adultos com CPRCnm Intervenções: Apalutamida; Darolutamida, Enzalutamida (associados à TPA) Comparador: Placebo (uso de TPA isolada) Desfecho: Sobrevida Livre de metástase</p>							
Comparação (estudos, participantes)	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
APA+TPA versus placebo +TPA (direta) (1 ECR, 1.207)	HR 0,28 (0,23 – 0,35)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DARO+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR, 1.509)	HR 0,41 (0,34 – 0,35)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR, 1.401)	HR 0,29 (0,24-0,35)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
<p>Definições: ¹ Embora o número de estudos não permita a análise de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas. ² Preocupações relacionadas a perda de seguimento elevada no estudo primário, quase duas vezes maior que para o grupo placebo.</p>							
<p>Grau da evidência conforme GRADE Working Group (ou certeza da evidência): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito</p>							

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro 16. Qualidade da evidência para pacientes com CPRNm para o desfecho tempo até a progressão do PSA.

<p>População: Adultos com CPRNm Intervenções: Apalutamida; Darolutamida, Enzalutamida (associados à TPA) Comparador: Placebo (uso de TPA isolada) ou Bicalutamida (associados à TPA) Desfecho: Tempo até a progressão PSA</p>							
Comparação (estudos, participantes)	Efeito relativo (IC 95%)*	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
APA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR, 1.207)	HR 0,07 (0,06 – 0,09)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DARO+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR, 1.509)	HR 0,13 (0,11 – 0,16)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR:1.401)	HR 0,07 (0,06-0,09)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
APA+TPA versus BICA+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,18 (0,09-0,36)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
DARO+TPA versus BICA+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,33 (0,17-0,66)	grave ²	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus BICA+TPA (direta) (1 ECR:1.401)	HR 0,18 (0,09-0,36)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ¹	⊕⊕⊕⊕ Alta
<p>Definições: ¹ Embora o número de estudos não permita a análise de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas. ² Preocupações relacionadas a perda de seguimento elevada no estudo primário, quase duas vezes maior que para o grupo placebo.</p>							
<p>Grau da evidência conforme GRADE Working Group (ou certeza da evidência): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito</p>							

Fonte: elaboração própria. **Nota:** * foi realizada uma inversão em relação aos cálculos da meta-análise indireta para manter a coerência do racional de intervenção e comparador.

Legenda: APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; DARO: darolutamida ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

7.2 Câncer de próstata resistente à castração metastático

De forma geral, a certeza da evidência variou entre moderada e baixa, sendo que para a comparação entre enzalutamida e placebo (virgens e não virgens de quimioterapia) e abiraterona e placebo (para CPRCm virgem de quimioterapia), a certeza foi avaliada como moderada para todos os desfechos, enquanto as comparações entre enzalutamida e bicalutamida (para CPRCm virgem de quimioterapia) a certeza foi graduada como alta, enquanto para abiraterona e bicalutamida (para CPRCm virgem de quimioterapia) a certeza da evidência foi graduada com baixa.

Para o desfecho sobrevida global as comparações entre abiraterona e placebo (CPRCm virgens de quimioterapia) e enzalutamida e placebo (virgens e não virgens de quimioterapia) foi avaliada com moderada certeza da evidência, sendo penalizada em limitações metodológicas devido a algumas preocupações relacionadas à perda de seguimento nos estudos primários. Para a comparação entre enzalutamida e abiraterona (CPRCm com uso prévio de quimioterapia), foi avaliada com baixa qualidade, pois além das limitações metodológicas, foi penalizada por imprecisão, visto que o intervalo de confiança cruza a linha da nulidade.

Para o desfecho de sobrevida livre de progressão radiológica as comparações entre abiraterona e placebo (CPRCm virgens de quimioterapia), enzalutamida e placebo (virgens e não virgens de quimioterapia) e enzalutamida e abiraterona (CPRCm com quimioterapia prévia) foram avaliadas com moderada certeza da evidência, sendo penalizada em limitações metodológica devido a algumas preocupações relacionadas à perda de seguimento nos estudos primários. Ademais, para a comparação direta entre enzalutamida e bicalutamida a certeza da evidência foi alta e para a comparação indireta de abiraterona e bicalutamida a qualidade da evidência foi graduada como baixa, sendo penalizada por limitações metodológicas e por imprecisão devido ao intervalo de confiança amplo (cruzando a nulidade) e pequeno número amostral (**Quadros 17, 18 e 19**).

Por fim, para o desfecho tempo até progressão do PSA, todas as comparações tiveram a mesma graduação da certeza da evidência e motivos de penalização que para o desfecho de sobrevida livre de progressão radiológica.

Da mesma forma que para pacientes com CPRCnm, embora o número de estudos não permita a análise quantitativa de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas, e, portanto, nenhum desfecho foi penalizado por viés de publicação.

Quadro 17. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCm para o desfecho sobrevida global.

População: Adultos com CPRCm Intervenções: Abiraterona (virgens de quimioterapia), Enzalutamida Comparador: Placebo; Abiraterona (quimioterapia prévia) Desfecho: Sobrevida Global							
Comparação (estudo, participantes)	Efeito relativo (IC 95%)	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Adultos com CPRCm virgens de quimioterapia							
ABI+TPA versus PLAC+TPA (direta) (2 ECR, 703)	HR 0,81 (0,70-0,93)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (2 ECR; 1.070)	HR 0,71 (0,61 – 0,82)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
Adultos com CPRCm com uso prévio de quimioterapia							
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR; 800)	HR 0,63 (0,53 – 0,75)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus ABI+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,86 (0,69-1,09)*	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave ³	⊕⊕○○ Baixa
Definições: ¹ Algumas preocupações relacionadas à perda de seguimento no estudo primário. ² Intervalo de confiança cruzando a nulidade. ³ Embora o número de estudos não permita a análise de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas.							
Grau de evidências conforme GRADE Working Group (ou certeza nas evidências): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito							

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro 18. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCm para o desfecho sobrevida livre de progressão radiológica.

População: Adultos com CPRCm Intervenções: Abiraterona (virgens de quimioterapia), Enzalutamida Comparador: Placebo; Abiraterona (quimioterapia prévia), Bicalutamida Desfecho: Sobrevida livre de progressão radiológica							
Comparação (estudo, participantes)	Efeito relativo (IC 95%)*	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Adultos com CPRCm virgens de quimioterapia							
ABI+TPA versus PLAC+TPA (direta) (2 ECR, 703)	HR 0,53 (0,45 – 0,62)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (2 ECR; 1.070)	HR 0,27 (0,13 – 0,52)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ABI+TPA versus BICA+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,64 (0,14-2,97)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave ³	⊕⊕○○ Baixa
ENZA+TPA versus BICA+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,32 (0,12 – 0,88)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕⊕ Alta
Adultos com CPRCm com uso prévio de quimioterapia							
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR; 800)	HR 0,40 (0,35 – 0,46)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus ABI+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,61 (0,50-0,74)*	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
Definições: ¹ Algumas preocupações relacionadas à perda de seguimento no estudo primário. ² Intervalo de confiança amplo, cruzando a linha da nulidade e pequeno número amostral. ³ Embora o número de estudos não permita a análise de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas.							
Grau de evidências conforme GRADE Working Group (ou certeza nas evidências): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito							

Fonte: elaboração própria. **Nota:** * foi realizada uma inversão em relação aos cálculos da meta-análise indireta para manter a coerência do racional de intervenção e comparador

Legenda: ABI: abiraterona APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro 19. Qualidade da evidência para pacientes com CPRCm para o desfecho Tempo até a Progressão do PSA.

População: Adultos com CPRCm Intervenções: Abiraterona (virgens de quimioterapia), Enzalutamida Comparador: Placebo; Abiraterona (quimioterapia prévia) e Bicalutamida Desfecho: Tempo até a progressão do PSA							
Comparação (estudo, participantes)	Efeito relativo (IC 95%)*	Limitações metodológicas	Heterogeneidade	Imprecisão	Evidência indireta	Viés de publicação	Certeza da evidência
Adultos com CPRCm virgens de quimioterapia							
ABI+TPA versus PLAC+TPA (direta) (2 ECR, 703)	HR 0,46 (0,24 – 0,87)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (2 ECR; 1.070)	HR 0,25 (0,13 – 0,46)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ABI+TPA versus BICA+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,35 (0,10 – 1,27)	grave ¹	não grave	grave ²	não grave	não grave ³	⊕⊕○○ Baixa
ENZA+TPA versus BICA+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,19 (0,08 – 0,48)	não grave	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕⊕ Alta
Adultos com CPRCm com uso prévio de quimioterapia							
ENZA+TPA versus PLAC+TPA (direta) (1 ECR; 800)	HR 0,25 (0,20 – 0,31)	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
ENZA+TPA versus ABI+TPA (indireta) (0 ECR)	HR 0,42 (0,31-0,57)*	grave ¹	não grave	não grave	não grave	não grave ³	⊕⊕⊕○ Moderada
Definições: ¹ Algumas preocupações relacionadas à perda de seguimento no estudo primário. ² Intervalo de confiança amplo, cruzando a nulidade e pequeno número amostral. ³ Embora o número de estudos não permita a análise de viés de publicação, buscas em listas de referências e clinicaltrials.gov foram realizadas.							
Grau de evidências conforme GRADE Working Group (ou certeza nas evidências): Alta: o verdadeiro efeito está próximo das estimativas do efeito Moderada: é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de ser substancialmente diferente. Baixa: a confiança no efeito estimado é limitada: o verdadeiro efeito pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito Muito baixa: muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito real provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito							

Fonte: elaboração própria. **Nota:** * foi realizada uma inversão em relação aos cálculos da meta-análise indireta para manter a coerência do racional de intervenção e comparador
Legenda: ABI: abiraterona APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

8 Balanço entre efeitos desejáveis e indesejáveis

Em adultos com câncer de próstata resistente à castração e não metastático, apalutamida, darolutamida e enzalutamida foram superiores ao placebo para os desfechos de eficácia (SG, SLM e TPP). A comparação indireta entre as três alternativas não identificou diferença estatisticamente significativa para SG, no entanto apalutamida e enzalutamida foram superiores à darolutamida para SLM e TPP. Ademais, apalutamida e enzalutamida não demonstraram diferença estatística para nenhum dos desfechos. Para qualidade de vida, as pontuações médias para ambas as comparações com placebo não alcançaram limiares clinicamente significativos. Por outro lado, a frequência de eventos adversos gerais foi elevada em todas as comparações, sendo para eventos adversos grau ≥ 3 , todos os resultados favoreceram significativamente o placebo, mas não foram observadas diferenças estatísticas para a comparação indireta entre as três alternativas. Numericamente a menor taxa eventos adversos grau ≥ 3 foi para darolutamida (28,6%), seguida de enzalutamida (31,4%) e apalutamida (46,3%). **Sendo assim, esses achados sugerem que apalutamida e enzalutamida podem ser alternativas para esta população, com qualidade evidência variando de moderada a alta.**

Em adultos com câncer de próstata resistente à castração e metastático virgens de quimioterapia, abiraterona e enzalutamida foram superiores ao placebo para os desfechos de eficácia (SG, SLPr e TPP) e não apresentaram diferença estatisticamente significativa para segurança (eventos adversos grau ≥ 3). Além disso, para nenhum desfecho foi observada diferença estatística para a comparação indireta entre abiraterona e enzalutamida. **Com base nesses resultados, observa-se que abiraterona e enzalutamida podem ser alternativas para pacientes esta população, com qualidade evidência moderada.**

Em adultos com câncer de próstata resistente à castração e metastático com uso prévio de quimioterapia, para SG e eventos adversos grau ≥ 3 enzalutamida foi superior ao placebo, no entanto, não apresentou diferença estatística quando comparada à abiraterona. Para SLPr e TPP enzalutamida foi estatisticamente superior ao placebo e à abiraterona. **Sendo assim, enzalutamida parece ser uma alternativa à abiraterona, com qualidade evidência moderada à baixa, para esta população.**

Para os desfechos de interesse, não foram identificados estudos para a inclusão dos NSAA (bicalutamida e flutamida) nas análises comparativas. No entanto, outros estudos que reportaram NSAA+TPA como comparadores foram combinados com TPA sozinha nas meta-análises diretas e indiretas. Essa decisão se embasou em evidências de revisões sistemáticas que demonstraram que TPA e NSAA+TPA são equivalentes (52,53), além de não serem terapias frequentemente utilizadas na atualidade, sendo empregadas na prática clínica apenas com o intuito de evitar o “flare” (23).

9 Avaliação econômica

Foram realizadas três avaliações econômicas (AE) para estimar a relação de custo-efetividade incremental do uso de abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida para câncer de próstata resistente à castração, sendo elas:

1) Apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associadas à TPA) comparadas à TPA isolada para adultos com câncer de próstata resistente à castração e não metastático;

2) Abiraterona e enzalutamida (associadas à TPA) comparadas à TPA isolada para adultos com câncer de próstata resistente à castração e metastático virgens de quimioterapia;

3) Enzalutamida (associada à TPA) comparada à TPA isolada ou abiraterona (associada à TPA) para adultos com câncer de próstata resistente à castração e metastático com uso prévio de quimioterapia, sendo pelo menos 1 com docetaxel.

Nenhuma avaliação foi realizada considerando a bicalutamida como comparador, tendo em vista a indisponibilidade de dados necessários para a modelagem econômica. Da mesma forma, docetaxel não foi utilizado como comparador para a segunda análise (CPRCm virgens de quimioterapia), uma vez que não foram identificados estudos elegíveis, como apresentado neste relatório.

Para a análise foram elaborados modelos econômicos (análise de custo-efetividade [ACE] e análise de custo-utilidade [ACU]) em Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA), seguindo as recomendações das Diretrizes Metodológicas de AE do Ministério da Saúde (MS) (54). Além disso, com a finalidade de aumentar a clareza e transparência do estudo, este relato segue o *reporting checklist CHEERS Task Force Report – 2022* (55) e os principais aspectos das análises estão sumarizados no **Quadro 20**.

Quadro 20. Características do modelo de análise de custo-efetividade.

População-alvo	Adultos com câncer de próstata resistente à castração: 1) não metastático 2) metastático e virgens de quimioterapia 3) metastático e com uso prévio de quimioterapia, sendo pelo menos 1 com docetaxel
Perspectiva das análises	Sistema Único de Saúde (SUS)
Intervenção	1) Apalutamida, darolutamida, enzalutamida (associadas à TPA) 2) Abiraterona, enzalutamida (associadas à TPA) 3) Enzalutamida (associada à TPA)
Comparador	1) TPA 2) TPA 3) TPA; Abiraterona (associada à TPA)
Horizonte temporal	1) 20 anos (240 ciclos com duração de um mês) 2) 10 anos (120 ciclos com duração de um mês)

	3) 10 anos (120 ciclos com duração de um mês)
Medidas de efetividade	Anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) Anos de vida (AV)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Taxa de desconto	5% para custos e desfechos
Modelo escolhido	Análise de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise determinística univariada e análise probabilística com 1000 simulações de Monte Carlo de segunda ordem (<i>Probabilistic Sensitivity Analysis – PSA</i>).

Fonte: elaboração própria.

9.1 Métodos

Plano da avaliação econômica em saúde

O modelo aqui apresentado não teve um protocolo disponibilizado a priori.

População de estudo

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta avaliação econômica foram:

Análise 1: adultos (mediana de 74 anos) diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração não metastático.

Análise 2: adultos (mediana de 71 anos) diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração metastático sem tratamento prévio com quimioterapia.

Análise 3: adultos (mediana de 69 anos) diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração metastático com tratamento prévio com quimioterapia, sendo um deles o docetaxel.

As idades medianas foram extraídas dos estudos primários incluídos na revisão sistemática deste relatório.

Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do Sistema Único de Saúde (SUS).

Comparador

Os comparadores utilizados para esta avaliação econômica foram:

Análise 1: TPA isolada, uma vez que não há outro comparador disponível no SUS;

Análise 2: TPA isolada, visto que para as terapias disponíveis no SUS (quimioterapia e bicalutamida), não foram identificados estudos que reportassem os dados necessários para a modelagem matemática com estes comparadores;

Análise 3: TPA isolada e abiraterona associada à TPA, sendo estes os comparadores disponíveis no SUS.

Horizonte temporal, ciclo e taxa de desconto

Considerando a gravidade e resposta terapêutica esperadas em cada análise, horizontes temporais diferentes foram considerados:

Análise 1: 240 ciclos mensais, correspondendo a 20 anos, uma vez que os pacientes não são metastáticos e possuem melhor prognóstico, sendo assim, ao considerar a mediana de 74 anos dos estudos incluídos, esse horizonte temporal contempla a expectativa de vida da população e pode ser considerada o equivalente a *lifetime* (i.e., vida inteira).

Análise 2: 120 ciclos mensais (10 anos) devido à maior agressividade da condição metastática, mas ainda assim considerando um horizonte temporal *lifetime*.

Análise 3: 120 ciclos mensais (10 anos) devido à maior agressividade da condição metastática, mas ainda assim considerando um horizonte temporal *lifetime*.

Desfechos em saúde

Efetividade em termos de anos de vida ajustados pela qualidade (QALY) e anos de vida ganhos (AV) foram considerados os desfechos das três análises.

Mensuração e valoração de custos

Incluíram-se apenas custos médicos diretos. Considerou-se para a composição do custo os componentes hospitalares e ambulatoriais, relacionados aos procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata (11).

Os custos de monitoramento, progressão e eventos adversos foram extraídos da tabela do SUS/SIGTAP, e os custos das terapias foram recuperadas do Banco de Preços em Saúde em fevereiro de 2024, sendo considerado o menor preço de aquisição

praticado no período (18 meses). Os custos de tratamento foram calculados considerando a posologia apresentada em bula e foram imputados até a progressão da doença.

Os custos estão dispostos de forma detalhada no Apêndice 9.

Moeda, data de preços e conversões

Todos os preços e custos foram obtidos e apresentados em reais (BRL, R\$), considerando consultas realizadas em fevereiro de 2024. Conversões de moeda não foram realizadas.

Racional e descrição do modelo

Uma análise de sobrevida particionada (PartSA) foi escolhida para avaliação de custo-efetividade (ACE) e custo-utilidade (ACU).

A análise de sobrevida particionada seguiu o modelo conceitual apresentado na Figura 2, com os respectivos estados de saúde: livre de progressão, progressão e óbito. Para a população de pacientes com CPRCnm, o estado livre de progressão foi chamado de 'livre de metástase'. A PartSA utiliza dados provenientes de curvas de sobrevida não mutuamente exclusivas, dependentes do tempo. As estimativas de sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) ou sobrevida livre de metástase (SLM) foram extraídas das curvas de Kaplan-Meier dos estudos primários incluídos na revisão sistemática, para cada comparação, por meio da digitalização no *software* WebPlotDigitizer (versão 4.6).

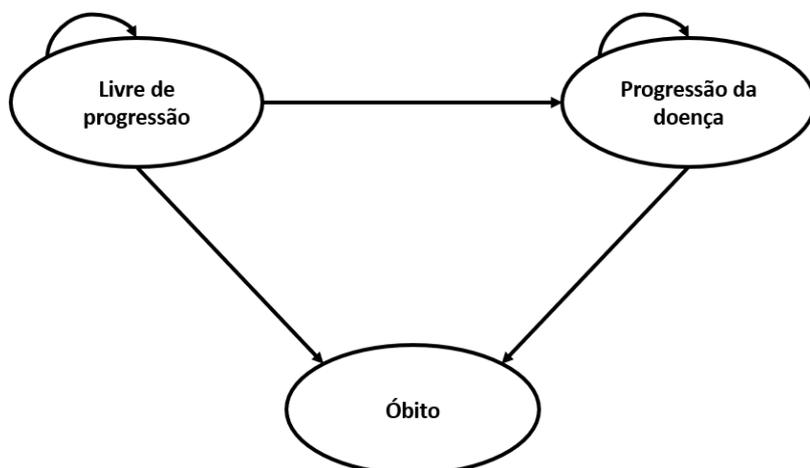


Figura 2. Modelo conceitual da avaliação econômica considerando estados de saúde.
Fonte: elaboração própria.

Os parâmetros utilizados para a extrapolação das curvas, foram gerados a partir dos dados extraídos da curva de Kaplan Meyer, utilizando o software RStudio e R 3.3.0 (Apêndice 10). Em seguida, as sobrevidas foram extrapoladas por meio de distribuição exponencial, weibull, lognormal, loglogística, gompertz e gama generalizada para cada população e tecnologia avaliada e aplicadas ao respectivo estado de saúde. Para CPRCm, para abiraterona foram utilizados os HR obtidos das meta-análises conduzidas neste relatório em relação às curvas de enzalutamida. Os custos incrementais e efetividade/utilidade foram calculados e representados como a diferença relativa entre as alternativas avaliadas.

A adequação das curvas se deu primeiramente pela estatística AIC/BIC, pelo qual se avalia a robustez da curva, seguida da inspeção visual, para verificar identificar discrepâncias no seguimento das curvas, bem como o cruzamento da SG e SLP. A distribuição com menor valor de AIC (critério de informação de Akaike) e/ou BIC (Critério Bayesiano de Schwarz) é considerado a curva de melhor ajuste.

A proporção de pacientes no estado de saúde 'óbito' é calculada por $1-SG$, enquanto a proporção de pacientes do estado 'progressão' (ou 'metástase') é calculada subtraindo a SLP (ou SLM) da SG. Por fim, o estado 'livre de progressão' (ou 'livre de metástase') irá receber os dados da SLP (ou SLM), que já está no formato próprio para uso.

É importante ressaltar que uma das premissas da PartSA, é que os pacientes não retornam ao estado de saúde anterior, de forma que segunda progressão ou metástase não foram consideradas nas AE. Apesar dessa restrição, destaca-se que os tratamentos têm indicação de duração até a progressão ou toxicidade inaceitável.

[Pressupostos do modelo](#)

Como é inerente aos modelos econômicos, foi necessário assumir algumas premissas para a condução da avaliação econômica. Esses pressupostos podem representar limitações à validade externa da análise.

- Foram considerados três estados de saúde, no entanto, para a progressão, não foram considerados parâmetros clínicos além daqueles fornecidos nos estudos da tecnologia avaliada. Sendo assim, embora três populações e linhas de tratamentos foram avaliadas, os resultados não são sobrepostos, sendo exclusivos de cada análise;
- Para o estado de progressão (isto é, progressão para metástase), para CPRCnm foi considerado que 100% dos pacientes recebem Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente à hormonioterapia

(03.04.02.008-7), enquanto para os pacientes com CPRCm, conforme recomendação dos especialistas, a taxa de uso atribuída foi de 50%;

- Nos estudos incluídos no relatório, e conforme recomendação em bula, os tratamentos com ARAT devem ser continuados até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Sendo assim, para condução desta análise, todos os tratamentos foram considerados até a progressão da doença ou óbito;
- O custo do tratamento de intercorrência clínica de paciente oncológico, foi imputado para todos os eventos adversos de grau ≥ 3 .

Definição de utilidades e desutilidades

Para a definição das utilidades e desutilidades considerou-se:

1. A falta de dados de utilidade para brasileiros com câncer de próstata (metastático e não metastático);
2. A falta de dados de valores de *desutility* (eventos adversos) e;
3. A utilidade média reportada para população brasileira geral com idade entre 60 e 64, de 0,761 (56).

Sendo assim, considerando a ausência de utilidade de CPRCm foi utilizado a utilidade média reportada para população brasileira geral com idade entre 60 e 64, de 0,761 (56) para o estado de saúde livre de progressão. Para o estado de progressão (metástase), foi utilizado o valor de 0,62, utilizados em outras avaliações econômicas identificadas (57,58).

Desta forma, para os pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, para o estado de saúde inicial (livre de progressão, mas já metastático) foi utilizado o valor de utilidade de 0,62 e após progressão de 0,55 (57,58).

Para os pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia, os pacientes estão iniciando no estado de saúde após progressão à pelo menos uma terapia no estado metastático, sendo assim para o estado de saúde livre progressão o valor de utilidade foi de 0,55 e após a progressão (tratamento paliativo) o valor de utilidade utilizado foi de 0,37 (59,60).

Os valores utilizados estão especificados no **Quadro 21**.

Quadro 21. Valores de utilidade utilizados no modelo.

Parâmetros	Valor utilizado	Distribuição	Referência
Utilidade livre de progressão CPRCnm	0,761	Beta	Santos, 2021
Utilidade pós-progressão CPRCnm	0,62	Beta	Krahn, 2003; Zong, 2013
Utilidade livre de progressão CPRCm virgem de quimioterapia	0,62	Beta	Krahn, 2003; Zong, 2013
Utilidade pós-progressão CPRCm virgem de quimioterapia	0,55	Beta	Krahn, 2003; Zong, 2013
Utilidade livre de progressão CPRCm com quimioterapia prévia	0,55	Beta	Krahn, 2003; Zong, 2013
Utilidade pós-progressão CPRCm com quimioterapia prévia	0,37	Beta	Barqawi, 2019; Zhang, 2021

Fonte: elaboração própria.

As taxas de eventos adversos de grau ≥ 3 , utilizadas para composição do custo, foram extraídas dos estudos utilizados para extração dos dados da curva de Kaplan-Meier, sendo que para a taxa do placebo foram calculadas as médias entre os valores observados nos estudos que comparavam a alternativa ao placebo. Os valores detalhados estão dispostos no **Quadro 22**, a seguir.

Quadro 22. Taxas de eventos adversos utilizados no modelo.

Alternativa	Taxa de eventos adversos	Referência
CPRCnm		
Apalutamida + TPA	46,3%	Smith, 2018 (33)
Darolutamida + TPA	28,6%	Fizazi, 2019 (27)
Enzalutamida + TPA	31,4%	Hussain, 2018 (31)
Placebo + TPA	26,8%	Média (27,31,33)
CPRCm virgens de quimioterapia		
Abiraterona + TPA	53,1%	Basch, 2013 (43)
Enzalutamida + TPA	53,0%	Beer, 2014 (47)
Placebo + TPA	36,2%	Média ((43,47)
CPRCm com uso prévio de quimioterapia		
Abiraterona + TPA	36,3%	De Bono, 2011 (42)
Enzalutamida + TPA	45,3%	Scher, 2012 (39)
Placebo + TPA	44,0%	Média (39,42)

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CRPCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração e não metastático; TPA: terapia de privação androgênica.

Análises de sensibilidade

Foram realizadas análises de sensibilidade probabilística (PSA, *probabilistic sensitivity analysis*) e determinística univariada (tornado).

Para a PSA foram executadas 1.000 simulações em que todos os parâmetros variaram, obedecendo um comportamento pré-estabelecido que respeita funções validadas na literatura. Foram consideradas as seguintes funções para representar o comportamento das variáveis: distribuição beta para probabilidades que variaram de 0 a 1 e gama para distribuições com valores variando de 0 a infinito. Para os parâmetros das curvas de SG e SLP, foi utilizada a matriz de Cholesky assumindo distribuição normal. Os resultados foram apresentados em gráficos de dispersão representando os planos de custo-efetividade incrementais, bem como em curvas de aceitabilidade de custo-efetividade (CEAC), acompanhados de análise narrativa. Para construção das CEAC foram considerados valores de limiar de custo-efetividade conforme recomendado pela Conitec (R\$ 40.000,00 por QALY ganho e R\$ 35.000,00 por AV ganho) (61), sendo variados entre uma e três vezes o valor de referência.

Além disso, as análises de sensibilidade determinísticas univariadas foram apresentadas em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi definida com base na variação identificada nos estudos (IC: intervalo de confiança; IIQ: intervalo interquartil; mínimo e máximo) e quando a variação não estava disponível, uma variação de $\pm 20\%$ foi assumida. Adicionalmente, foi utilizado um fator de correção (2,8) para ajustar os valores extraídos da Tabela de Procedimento, Medicamentos, Órteses/Próteses e materiais Especiais do SUS (65).

Finalmente, seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (62,63), foi realizada validação interna dos dados, fazendo análises em duplicata para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, que identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas.

9.2 Resultados

Câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm)

A estatística AIC/BIC indicou uma maior robustez pela utilização da distribuição log-normal e log-logística para apalutamida, gama generalizada e weibull para darolutamida e log-normal e weibull para enzalutamida, para a extrapolação das curvas não paramétricas de SLM e SG, respectivamente. A inspeção visual corrobora a estatística AIC/BIC, sendo as extrapolações que melhor se ajustam em cada cenário (Apêndice 11). Para as curvas onde SLM se sobrepôs a SG, foi utilizada uma fórmula de ajuste ($SLM = SG$, ou seja, apenas pacientes vivos podem estar livre de metástase).

Desta forma, no horizonte temporal de 20 anos o tratamento com as três tecnologias (apalutamida, darolutamida e enzalutamida) foi associado a um maior benefício clínico e um maior custo total em relação à TPA isolada.

Para **CPRCnm** foi conduzida análise de sobrevida particionada (PartSA) com horizonte temporal de 20 anos. Nesta população, a tecnologia com menores razões de custo-efetividade incrementais (RCEI) foi darolutamida (R\$204.350/QALY ganho e R\$179.957/AV ganho), seguido por enzalutamida (R\$362.995/QALY ganho e R\$366.562/AV ganho) e apalutamida (R\$598.780/QALY ganho e R\$810.503/AV ganho). Entretanto, nenhuma das tecnologias foi considerada custo-efetiva para o limiar de até 3 vezes o valor de referência de 2022. Os custos e efetividades para cada braço e incrementais estão detalhados na **Tabela 6**.

Tabela 6. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (CPRCnm).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental I (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental I 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental I 2 (AV)	RCEI 1 QALY ganho (R\$)	RCEI 2 AV ganho (R\$)
Placebo + TPA	89.724		3,47		5,20			
Apalutamida + TPA	538.900	449.176	4,22	0,75	5,76	0,55	598.780	810.503
Placebo + TPA	79.939		3,28		4,84			
Darolutamida + TPA	309.523	229.583	4,40	1,12	6,11	1,28	204.350	179.957
Placebo + TPA	77.571		2,91		4,36			
Enzalutamida + TPA	384.786	307.214	3,76	0,85	5,20	0,84	362.995	366.562

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

Observou-se uma concordância entre os resultados das análises probabilísticas com os do cenário base (**Figura 3**), visto os resultados das simulações estão predominantemente no quadrante superior direito, confirmando que as alternativas apresentam benefício clínico e custo incremental, com um leve potencial de menor efetividade e maior custo para apalutamida e darolutamida, para ambos os desfechos (Apêndice 12).

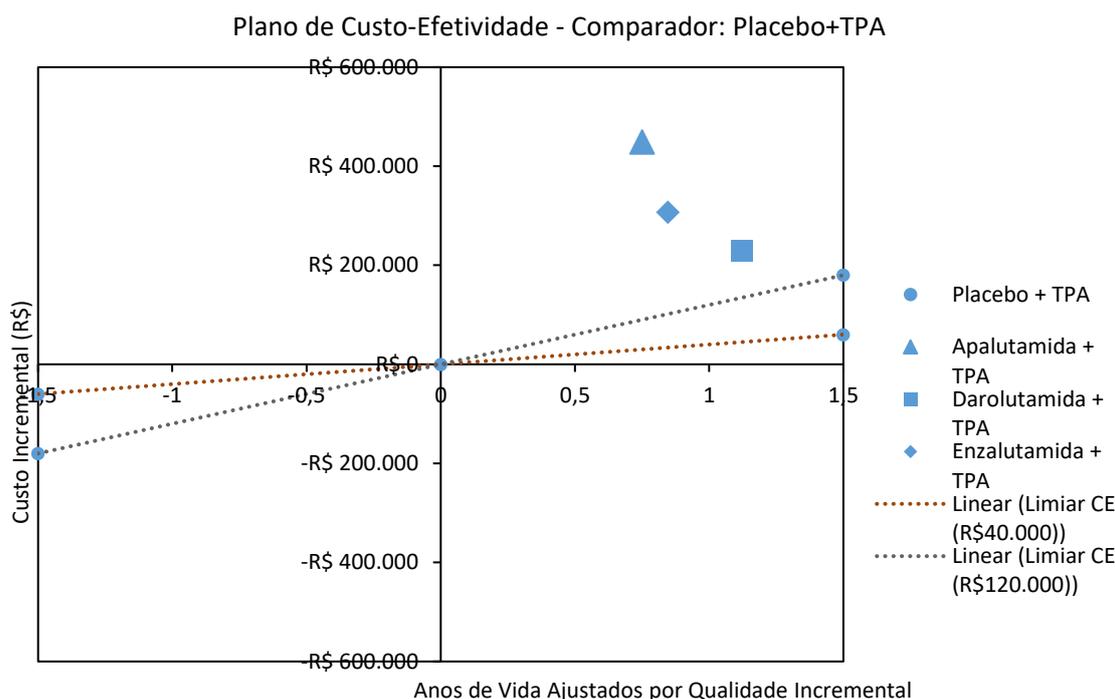


Figura 3. Plano de custo-efetividade das tecnologias avaliadas comparados ao placebo (limiar assumido de R\$ 40.000 e R\$ 120.000).

Fonte: elaboração própria

Nas análises de sensibilidade univariadas determinísticas, os parâmetros: custo de aquisição de cada alternativa para ambos os desfechos, e a utilidade do estado livre de metástase para RCEI por Qaly ganho foram associados a maiores alterações na RCEI (Apêndice 12).

[Câncer de próstata resistente à castração metastático \(CPRCm\)](#)

Pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia

O teste AIC/BIC indicou uma maior robustez pela utilização da distribuição log-normal e gompertz para enzalutamida, para as curvas de SLP e SG, respectivamente. No entanto, a inspeção visual não corrobora a estatística AIC/BIC, uma vez que o cruzamento entre as curvas de SLP e SG é elevado (aproximadamente 20%). O mesmo ocorre quando log-logística e gama generalizada (segunda distribuição no ranqueamento de AIC/BIC) é utilizada para a extrapolação da curva de SLP e SG, respectivamente. Desta forma, as curvas de SLP e SG com distribuição weibull (terceira no ranqueamento da estatística AIC/BIC) foi utilizada, devido ao melhor ajuste, não havendo nenhuma sobreposição (Apêndice 11). Para a extrapolação das curvas para abiraterona, o HR da abiraterona foi extraído da meta-análise indireta conduzida neste relatório (SLP: HR: 2,00; IC 95% 1,07-3,50; SG: 1,06; IC 95% 0,82-1,37), e aplicado sobre os parâmetros de escala das curvas weibull da enzalutamida.

Para o horizonte temporal de 10 anos tanto abiraterona quanto enzalutamida foram associadas a um maior benefício clínico e um maior custo total em relação à TPA isolada. Nesta população, abiraterona foi considerada custo-efetiva (RCEI de R\$36.759/QALY ganho e R\$29.551/AV ganho), mas não enzalutamida (RCEI de R\$702.849/QALY ganho e R\$635.189/AV ganho) (Tabela 7).

Tabela 7. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (CPRCM virgens de quimioterapia).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental I (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental I 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental I 2 (AV)	RCEI 1 QALY ganho (R\$)	RCEI 2 AV ganho (R\$)
Placebo + TPA	29.056	-	1,28	-	2,28	-	-	-
Enzalutamida + TPA	146.160	117.104	1,45	0,17	2,46	0,18	702.849	635.189
Abiraterona + TPA	32.756	3.700	1,38	0,10	2,40	0,13	36.759	29.551

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

As análises probabilísticas mostram potencial de menor efetividade (4,0%/8,0% para enzalutamida e 13,6%/20,7% para abiraterona comparadas ao placebo, para QALY e AV ganhos, respectivamente), enquanto a maioria das simulações corroboraram o cenário base (Figura 4), visto os resultados das simulações estão no quadrante superior direito, confirmando que as alternativas apresentam benefício clínico e custo incremental, para ambos os desfechos. Adicionalmente, 5,8%/3,5% das simulações para abiraterona mostraram uma RCEI dominante, com resultados no quadrante inferior direito (menor custo e maior benefício) para QALY e AV ganhos, respectivamente (Apêndice 12).

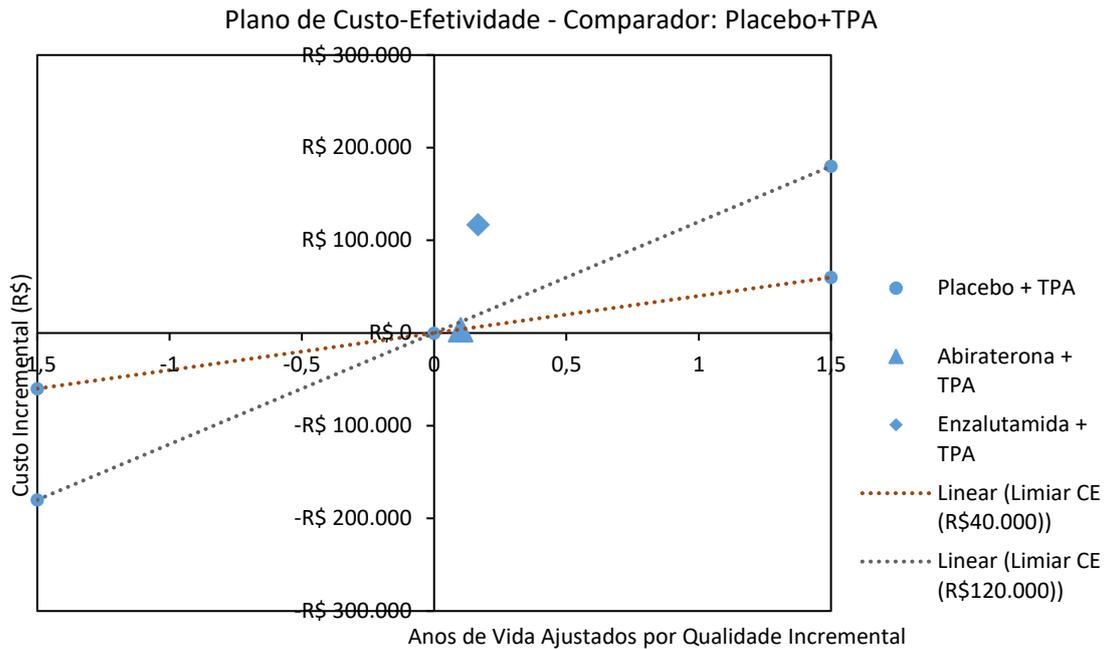


Figura 4. Plano de custo-efetividade das tecnologias avaliadas comparados ao placebo (limiar assumido de R\$ 40.000 e R\$ 120.000)

Fonte: elaboração própria

Nas análises de sensibilidade univariadas determinísticas, os parâmetros de fator de correção e o HR de SG foram os parâmetros com maior influência na RCEI da abiraterona comparada ao placebo, para ambos os desfechos. Para a comparação de enzalutamida e placebo, a utilidade foi o parâmetro mais influente para o desfecho QALY e o custo de aquisição da enzalutamida para o desfecho de Anos de vida (Apêndice 12).

Pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel

A estatística AIC/BIC indicou uma maior robustez pela utilização da distribuição gama generalizada e weibull para enzalutamida, para as curvas de SLP e SG, respectivamente, e a inspeção visual corroborou o teste AIC/BIC (Apêndice 11). Para a extrapolação das curvas para abiraterona, o HR da abiraterona foi extraído da meta-análise indireta conduzida neste relatório (SLP: HR: 1,65; IC 95% 1,35-2,02; SG: 1,16; IC 95% 0,92-1,45), e aplicado sobre os parâmetros de escala das curvas gama generalizada (SLP) e weibull (SG) da enzalutamida.

Para o horizonte temporal de 10 anos a enzalutamida esteve associada a um maior benefício clínico a um maior custo total em relação tanto à TPA isolada quanto à abiraterona combinada à TPA. Nesta população e comparações, enzalutamida não foi considerada custo-efetiva (R\$1.052.095/QALY ganho e R\$529.862/AV ganho comparada à abiraterona; R\$394.563/QALY ganho e R\$228.253/AV ganho comparada ao placebo) (Tabela 8).

Tabela 8. Custos, desfechos e RCEI por paciente para a análise de custo-efetividade/utilidade (CPRCm com uso prévio de quimioterapia).

Estratégia	Custo (R\$)	Custo incremental I (R\$)	Efetividade 1 (QALY)	Efetividade incremental I 1 (QALY)	Efetividade 2 (AV)	Efetividade incremental I 2 (AV)	RCEI 1 QALY ganho (R\$)	RCEI 2 AV ganho (R\$)
Placebo + TPA	13.968	67.860	0,53	0,17	1,23	0,30	394.563	228.253
Abiraterona + TPA	20.386	61.442	0,65	0,06	1,41	0,12	1.052.095	529.862
Enzalutamida + TPA	81.828	-	0,71	-	1,53	-	-	-

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** AV: anos de vida; QALY: anos de vida ajustado pela qualidade; RCEI, razão de custo-efetividade incremental.

As análises probabilísticas mostram que em todas as simulações enzalutamida teve maior custo que os comparadores (abiraterona e placebo). No entanto, quando enzalutamida foi comparada à abiraterona, esta mostra potencial de, além do maior custo, ter menor efetividade (7,5% para QALY; 11,6% para anos de vida) (**Apêndice 12**).

Nas análises de sensibilidade univariadas determinísticas, o HR de SG da abiraterona foi o parâmetro com maior influência na RCEI da enzalutamida comparada à abiraterona, para ambos os desfechos. Para a comparação de enzalutamida e placebo, a utilidade do estado livre de progressão, seguido do custo de aquisição da enzalutamida foi o parâmetro mais influente para o desfecho QALY e o custo de aquisição da enzalutamida para o desfecho de anos de vida (**Apêndice 12**).

10 Impacto Orçamentário

Esta avaliação tem como objetivo estimar o impacto orçamentário de uma possível incorporação de abiraterona, apalutamida, darolutamida ou enzalutamida, no Sistema Único de Saúde (SUS). Cada tecnologia foi avaliada conforme recomendação em bula, sendo realizada as seguintes análises:

1) Apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associadas à TPA) comparadas à TPA isolada para adultos com câncer de próstata resistente à castração e não metastático;

2) Abiraterona e enzalutamida (associadas à TPA) comparadas à TPA isolada para adultos com câncer de próstata resistente à castração e metastático virgens de quimioterapia;

3) Enzalutamida (associada à TPA) comparada à TPA isolada ou abiraterona (associada à TPA) para adultos com câncer de próstata resistente à castração e metastático com uso prévio de quimioterapia, sendo pelo menos 1 com docetaxel.

Uma vez que o tempo de tratamento depende da SLP (ou SLM para os pacientes não metastáticos) e SG e isso influencia no cálculo da população elegível ao longo dos cinco anos, não foi possível incluir na análise de impacto orçamentário os comparadores bicalutamida e quimioterapia (disponíveis no SUS) devido à indisponibilidade de dados.

Para a análise de impacto orçamentário (AIO) foram elaborados três modelos no Microsoft Office Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA, EUA). Os desenhos dos estudos seguiram as premissas das Diretrizes Metodológicas de Análise de Impacto Orçamentário (AIO) do Ministério da Saúde (MS) (64).

10.1 Métodos

População

A população considerada como base para cálculo dos custos e desfechos desta análise de impacto orçamentário foram:

Análise 1: adultos (mediana de 74 anos) diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração não metastático.

Análise 2: adultos (mediana de 71 anos) diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração metastático sem tratamento prévio com quimioterapia.

Análise 3: adultos (mediana de 69 anos) diagnosticados com câncer de próstata resistente à castração metastático com tratamento prévio com quimioterapia, sendo um deles o docetaxel.

As idades medianas foram extraídas dos estudos primários incluídos na revisão sistemática deste relatório.

Para o cálculo da população elegível, foi utilizada a demanda epidemiológica, uma vez que não foi possível acesso às informações disponíveis pela Sala Aberta de Situação de Inteligência em Saúde (SABEIS).

Desta forma, a população elegível para a análise de CPRCnm foi proveniente da incidência de câncer de próstata (71.730 novos casos em 2022) (65) aplicada sobre a projeção da população brasileira realizada pelo Instituto brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Sobre essa multiplicação, foi aplicada a taxa de câncer de próstata que é resistente à castração e não metastático no Brasil (2,0%) (66). Os valores detalhados estão apresentados no **Quadro 23**.

Quadro 23. População utilizada no modelo de impacto orçamentário para CPRCnm.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	205.658.017	206.866.859	208.020.555	209.117.660	210.157.678
Incidência de câncer de próstata	73.133	73.562	73.973	74.363	74.733
CPRCnm (POPULAÇÃO ELEGÍVEL)	1.463	1.471	1.479	1.487	1.495

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração e não-metastático.

A população elegível para a análise de CPRCm virgens de quimioterapia, foi proveniente da incidência de CPRCm (21 casos por 100.000 homens) (67) aplicada sobre a projeção de homens adultos realizada pelo Instituto brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Os valores detalhados estão apresentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. População utilizada no modelo de impacto orçamentário para CPRCm virgens de quimioterapia.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	75.280.805	75.935.260	76.566.574	77.163.147	77.748.929
Incidência de CPRCm (POPULAÇÃO ELEGÍVEL)	15.809	15.946	16.079	16.204	16.327

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CPRCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático.

A população elegível para a análise de CPRCm com uso prévio de quimioterapia, foi proveniente da prevalência de CPRCm (62 casos por 100.000 homens) (67) aplicada sobre a projeção de homens adultos realizada pelo IBGE. Sobre essa multiplicação foi aplicada a taxa de uso prévio de docetaxel (variou de 20,8% a 24%) (68–70). Os valores detalhados estão apresentados no **Quadro 25**.

Quadro 25. População utilizada no modelo de impacto orçamentário para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Estimativa populacional	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
População brasileira	75.280.805	75.935.260	76.566.574	77.163.147	77.748.929
Prevalência de CPRCm	46.674	47.080	47.471	47.841	48.204
Uso prévio de docetaxel (POPULAÇÃO ELEGÍVEL)	11.029	11.125	11.217	11.305	11.391

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** CPRCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático.

Market share

Para a análise de pacientes com CPRCnm, no cenário atual, considera-se que todos os pacientes elegíveis estão em uso de TPA isolada (**Quadro 26**).

Quadro 26. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO de CPRCnm.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	100%	100%	100%	100%	100%
Alternativa avaliada*	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *Pode ser apalutamida, darolutamida e enzalutamida, para a análise correspondente. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Para os cenários alternativos 1 (considerando todos os custos diretos) e 2 (considerando apenas os custos das tecnologias), foi estimada uma taxa de difusão conservadora para cada alternativa (apalutamida, darolutamida ou enzalutamida), tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes com CPRCnm, conforme demonstrado no **Quadro 27**.

Quadro 27. Cenários alternativos 1 e 2, do *market share* utilizado na AIO de CPRCnm.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Alternativa avaliada*	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *Pode ser apalutamida, darolutamida e enzalutamida, para a análise correspondente. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Para a análise de pacientes com CPRCm e virgens de quimioterapia o cenário atual, considera que todos os pacientes elegíveis estão em uso de TPA isolada, e está representado no **Quadro 28**.

Quadro 28. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO de CPRCm e virgens de quimioterapia.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	100%	100%	100%	100%	100%
Alternativa avaliada*	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *Pode ser abiraterona ou enzalutamida, para a análise correspondente.
Legenda: TPA: terapia de privação androgênica.

Para os cenários alternativos 1 (considerando todos os custos diretos) e 2 (considerando apenas os custos das tecnologias), foi estimada uma taxa de difusão conservadora para cada alternativa (abiraterona ou enzalutamida), tendo um aumento de 10% ao ano, chegando em cinco anos a atingir 50% dos pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, conforme demonstrado no **Quadro 29**.

Quadro 29. Cenários alternativos 1 e 2, do *market share* utilizado na AIO de CPRCm e virgens de quimioterapia.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Alternativa avaliada*	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *Pode ser abiraterona ou enzalutamida, para a análise correspondente.
Legenda: TPA: terapia de privação androgênica.

Para a análise de pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia, considera a disponibilidade de abiraterona combinada à TPA. No entanto, considerou-se a possibilidade do uso de TPA isolada, sendo assim o cenário atual apresenta um crescimento do uso de abiraterona (incorporada em 2019), conforme representado no **Quadro 30**.

Quadro 30. Cenário atual do *market share* utilizado na AIO de CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Cenário de referência	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	50%	50%	50%	50%	50%
Abiraterona + TPA	50%	50%	50%	50%	50%
Enzalutamida + TPA	0%	0%	0%	0%	0%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Para os cenários alternativos 1 (considerando todos os custos diretos) e 2 (considerando apenas os custos das tecnologias), foi estimada uma taxa de difusão conservadora para a enzalutamida, com um aumento de 5% ao ano, mantendo também

o crescimento da abiraterona, na mesma proporção. Desta forma, enzalutamida atingiria, em cinco anos, 30% dos pacientes com CPRCm com uso prévio de quimioterapia, conforme demonstrado no **Quadro 31**.

Quadro 31. Cenários alternativos 1 e 2, do *market share* utilizado na AIO de CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	42%	34%	26%	18%	10%
Abiraterona + TPA	48%	46%	44%	42%	40%
Enzalutamida + TPA	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Perspectiva

Para todas as análises, foi adotada a perspectiva do Sistema Único de Saúde (SUS).

Horizonte temporal

O horizonte temporal utilizado foi de cinco anos, conforme as Diretrizes Metodológicas de AIO do MS (71).

Custos

Foram considerados no modelo exclusivamente os custos médicos diretos. Para a composição do custo consideraram-se custos hospitalares e ambulatoriais, relacionados a procedimentos, exames e monitoramento dos pacientes com CPRC, seguindo as recomendações das Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de próstata (11). Para os cenários alternativos 3 e 4 foram utilizados para essas análises apenas custos com as tecnologias. Os custos estão apresentados detalhadamente no Apêndice 9.

Pressupostos utilizados no modelo

Foram assumidos alguns pressupostos para a condução desta análise de impacto orçamentário, sendo eles:

- Por se tratar de um modelo dinâmico foi considerado a progressão da doença, a sobrevivência global do paciente e os diferentes custos para cada ano de tratamento, sendo criadas coortes para entrada e acompanhamento dos pacientes em cada ano da análise, sendo assim, todos os pacientes,

independentemente do ano de entrada na análise, têm custos relacionados à entrada no modelo;

- A análise de impacto orçamentário utilizou dados de sobrevida para a migração da população elegível nas coortes. Desta forma, as taxas de SLP (ou SLM no caso de CPRCnm) e SG em 12, 24, 36 e 48 meses foram extraídas do Kaplan-Meier, do estudo da respectiva tecnologia, durante o período com dados da curva. Para os tempos que o estudo não havia atingido o tempo de acompanhamento, as taxas de SLP (ou SLM) e SG foram extraídas das curvas derivadas para a análise de sobrevida particionada, disponível no Apêndice 11.

Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística univariada para avaliar a variação do custo acumulado nos cinco anos da análise foi apresentada em diagrama de tornado, sendo que a magnitude de variação de cada parâmetro foi de $\pm 20\%$. Adicionalmente, o fator de correção (2,8) foi testado na análise de sensibilidade, para todos os custos baseados no SIGTAP (72), bem como variações de *market share* abrangendo taxas de difusão mais agressivas, como demonstrado nos **Quadros 32, 33 e 34** a seguir, em que nos cenários propostos 3 foram considerados todos os custos diretos em saúde e nos cenários propostos 4 foram considerados apenas os custos das tecnologias:

Quadro 32. Cenários alternativos 3 e 4, do *market share* utilizado na AIO para CPRCnm.

Cenário alternativo (análise de sensibilidade)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	80%	60%	40%	20%	0%
Alternativa avaliada*	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *Pode ser apalutamida, darolutamida e enzalutamida, para a análise correspondente. **legenda:** tpa: terapia de privação androgênica.

Quadro 33. Cenário alternativo 3 e 4, do *market share* utilizado na AIO para CPRCm e virgens de quimioterapia.

Cenário alternativo (análise de sensibilidade)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	80%	60%	40%	20%	0%
Alternativa avaliada*	20%	40%	60%	80%	100%

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *Pode ser abiraterona ou enzalutamida, para a análise correspondente. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro 34. Cenário alternativo 3 e 4, do *market share* utilizado na AIO para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Cenário alternativo (análise de sensibilidade)	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	40%	30%	20%	10%	0%
Abiraterona + TPA	50%	50%	50%	50%	50%
Enzalutamida + TPA	10%	20%	30%	40%	50%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Além disso, dois cenários alternativos (cenário alternativo 5: todos os custos envolvidos; cenário alternativo 6: apenas custos com a tecnologia) foram elaborados para avaliar uma possível incorporação de todas as alternativas para pacientes com CPRCnm (Quadro 35) e CPRCm virgens de quimioterapia (Quadro 36).

Quadro 35. Cenários alternativos 5 e 6, do *market share* utilizado na AIO de CPRCnm.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Apalutamida + TPA	3,33%	6,67%	10%	13,33%	16,67%
Darolutamida + TPA	3,33%	6,67%	10%	13,33%	16,67%
Enzalutamida + TPA	3,33%	6,67%	10%	13,33%	16,67%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro 36. Cenários alternativos 5 e 6, do *market share* utilizado na AIO de CPRCm e virgens de quimioterapia.

Cenário alternativo	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Placebo + TPA	90%	80%	70%	60%	50%
Abiraterona + TPA	5%	10%	15%	20%	25%
Enzalutamida + TPA	5%	10%	15%	20%	25%

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Validação

Seguindo diretrizes de boas práticas de modelagem (62,63), foi realizada validação interna dos dados, sendo realizada uma checagem por um segundo pesquisador para certificar que todas as equações haviam sido descritas corretamente, bem como validação externa do tipo dependente, a qual identifica se o modelo é capaz de reproduzir as informações utilizadas para a construção dele. A validação cruzada não

foi possível, uma vez que não foram identificados modelos na literatura com pergunta semelhante.

10.2 Resultados

Câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm)

Para o cenário alternativo 1, observa-se que uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS geraria um incremento de custo considerando o custo acumulado em cinco anos, ou seja, um impacto econômico positivo, sendo o menor impacto observado para darolutamida (R\$ 235.013.628), seguida de enzalutamida (R\$ 367.704.473) e apalutamida (R\$ 451.349.838) (**Figura 5**). Os valores detalhados estão apresentados na **Tabela 9**.

Tabela 9. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 para CPRCnm (todos os custos diretos em saúde, *market share* conservador).

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Apalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 8.930.536	R\$ 22.497.763	R\$ 38.040.261	R\$ 53.154.569	R\$ 66.273.132	R\$ 188.896.262
Cenário alternativo 1	R\$ 23.981.827	R\$ 65.701.863	R\$ 119.336.873	R\$ 181.791.970	R\$ 249.433.567	R\$ 640.246.100
Impacto orçamentário	R\$ 15.051.291	R\$ 43.204.100	R\$ 81.296.611	R\$ 128.637.401	R\$ 183.160.435	R\$ 451.349.838
Darolutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 8.930.536	R\$ 21.803.608	R\$ 35.353.614	R\$ 48.814.619	R\$ 59.558.743	R\$ 174.461.120
Cenário alternativo 1	R\$ 16.878.610	R\$ 44.419.528	R\$ 77.462.586	R\$ 115.519.113	R\$ 155.194.911	R\$ 409.474.748
Impacto orçamentário	R\$ 7.948.074	R\$ 22.615.920	R\$ 42.108.972	R\$ 66.704.494	R\$ 95.636.168	R\$ 235.013.628
Enzalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 8.930.536	R\$ 22.967.257	R\$ 37.713.979	R\$ 51.385.022	R\$ 62.866.963	R\$ 183.863.757
Cenário alternativo 1	R\$ 21.357.481	R\$ 58.528.747	R\$ 104.520.864	R\$ 156.409.496	R\$ 210.751.642	R\$ 551.568.230
Impacto orçamentário	R\$ 12.426.945	R\$ 35.561.490	R\$ 66.806.885	R\$ 105.024.474	R\$ 147.884.679	R\$ 367.704.473

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

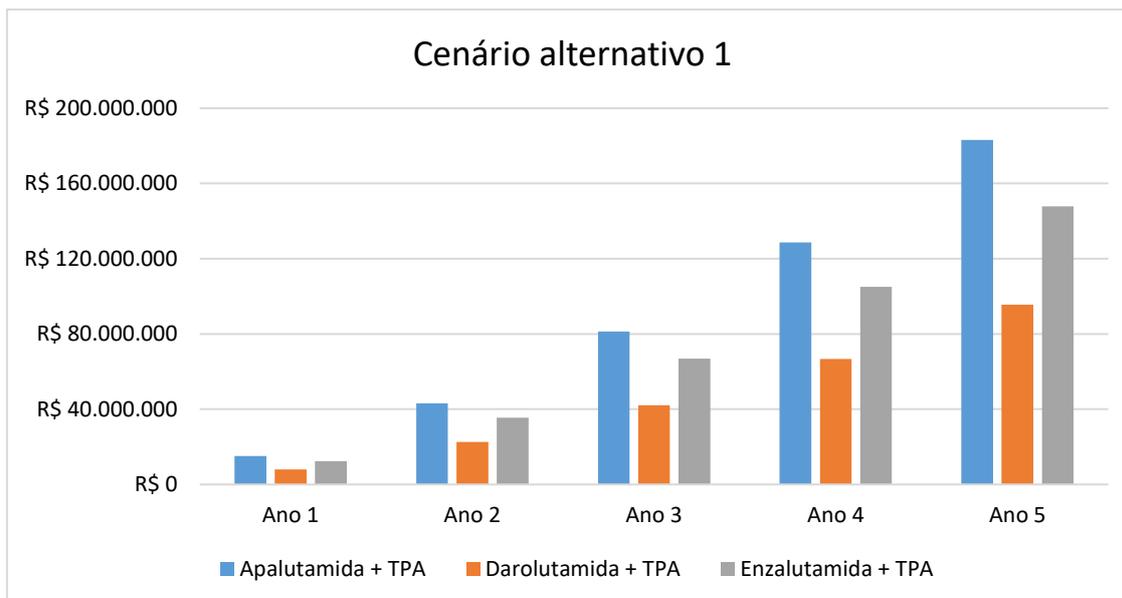


Figura 5. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 1 (todos os custos diretos em saúde, *market share* conservador).

Fonte: elaboração própria.

Para o cenário alternativo 2 considerando apenas o custo das tecnologias em um perfil de difusão variando em 10% ao ano, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS geraria um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 460.668.358 para apalutamida, R\$ 240.563.834 para darolutamida e R\$ 376.856.234 para enzalutamida (Tabela 10 e Figura 6).

Tabela 10. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 para CPRCnm (apenas custos das tecnologias, *market share* conservador).

	Custos					Acumulado (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Apalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 5.495.647	R\$ 8.792.892	R\$ 10.647.756	R\$ 11.466.465	R\$ 12.069.014	R\$ 48.471.773
Cenário alternativo 2	R\$ 20.546.938	R\$ 52.205.898	R\$ 93.547.100	R\$ 143.186.709	R\$ 199.653.486	R\$ 509.140.132
Impacto orçamentário	R\$ 15.051.291	R\$ 43.413.006	R\$ 82.899.344	R\$ 131.720.244	R\$ 187.584.472	R\$ 460.668.358
Darolutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 5.495.647	R\$ 9.029.975	R\$ 11.359.814	R\$ 12.898.927	R\$ 13.992.857	R\$ 52.777.220
Cenário alternativo 2	R\$ 13.443.721	R\$ 31.686.528	R\$ 54.584.290	R\$ 81.506.333	R\$ 112.120.182	R\$ 293.341.054
Impacto orçamentário	R\$ 7.948.074	R\$ 22.656.553	R\$ 43.224.475	R\$ 68.607.406	R\$ 98.127.325	R\$ 240.563.834
Enzalutamida + TPA						

Cenário de referência	R\$ 5.495.647	R\$ 8.608.693	R\$ 10.506.076	R\$ 11.587.142	R\$ 12.492.908	R\$ 48.690.465
Cenário alternativo 2	R\$ 17.922.592	R\$ 44.470.250	R\$ 79.009.323	R\$ 119.503.004	R\$ 164.641.531	R\$ 425.546.699
Impacto orçamentário	R\$ 12.426.945	R\$ 35.861.558	R\$ 68.503.247	R\$ 107.915.862	R\$ 152.148.623	R\$ 376.856.234

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

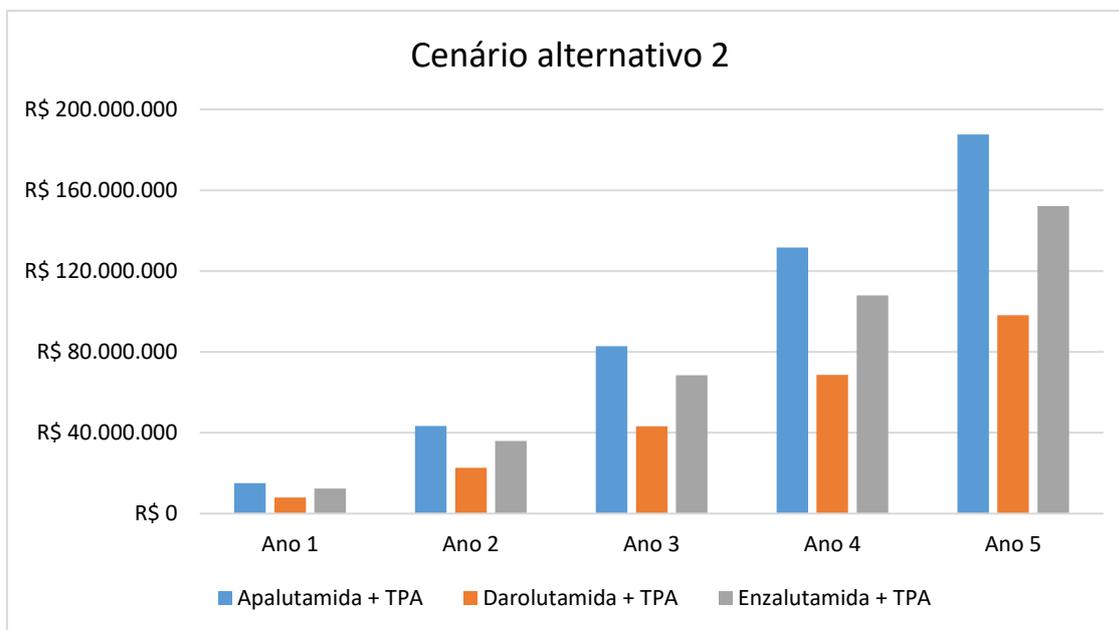


Figura 6. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 3, apenas custos das tecnologias, *market share* conservador).

Fonte: elaboração própria.

As análises de sensibilidade determinísticas de influência para todos os cenários e comparações mostram que as variáveis com maior impacto no impacto orçamentário incremental foram a proporção de pacientes com câncer de próstata resistente à castração e metastático e a incidência de câncer de próstata (variáveis diretamente relacionadas uma à outra). No entanto, todas as variações demonstraram a permanência do acumulado em incremento de custo ao sistema (Apêndice 13).

Para as análises considerando *market share* agressivo (difusão de 100% do uso de cada tecnologia em cinco anos) e considerando todos os custos diretos, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS geraria um impacto positivo acumulado em cinco anos de R\$ 902.614.882 para apalutamida, R\$ 469.578.553 para darolutamida e R\$ 735.966.115 para enzalutamida. Também para *market share* agressivo, porém considerando apenas o custo das tecnologias, mas com um perfil de difusão mais agressivo variando em 20% ao ano e atingindo a totalidade dos pacientes em 5 anos, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS continua gerando um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 922.397.356 para apalutamida, R\$ 481.946.829 para darolutamida e R\$ R\$ 754.552.529

para enzalutamida. Para uma possível incorporação das três tecnologias, ao considerar todos os custos envolvidos, o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$350.497.089, enquanto ao considerar apenas o custo das tecnologias o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 359.706.413 (Apêndice 13).

Câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm)

Pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia

Para o cenário alternativo 1, observa-se que uma possível incorporação de abiraterona ou apalutamida no SUS para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, geraria um incremento de custo, ou seja, sendo o maior impacto observado para enzalutamida, com um acumulado em cinco anos de R\$3.366.704.024, enquanto para abiraterona um acumulado em cinco de R\$ 308.148.843 (**Figura 7**). Os valores detalhados estão apresentados na **Tabela 11**.

Tabela 11. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 para CPRCm virgens de quimioterapia (todos os custos diretos em saúde, *market share* conservador).

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Abiraterona + TPA						
Cenário de referência	R\$ 96.553.594	R\$ 205.990.045	R\$ 291.606.180	R\$ 336.922.257	R\$ 360.391.775	R\$ 1.291.463.852
Cenário alternativo 1	R\$ 109.757.245	R\$ 243.970.032	R\$ 349.975.536	R\$ 431.256.200	R\$ 464.653.681	R\$ 1.599.612.694
Impacto orçamentário	R\$ 13.203.651	R\$ 37.979.987	R\$ 58.369.355	R\$ 94.333.943	R\$ 104.261.906	R\$ 308.148.843
Enzalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 96.553.594	R\$ 205.990.045	R\$ 291.606.180	R\$ 336.922.257	R\$ 360.391.775	R\$ 1.291.463.852
Cenário alternativo 1	R\$ 230.866.595	R\$ 567.008.851	R\$ 926.991.034	R\$ 1.296.843.003	R\$ 1.636.458.392	R\$ 4.658.167.876
Impacto orçamentário	R\$ 134.313.001	R\$ 361.018.806	R\$ 635.384.854	R\$ 959.920.747	R\$ 1.276.066.617	R\$ 3.366.704.024

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

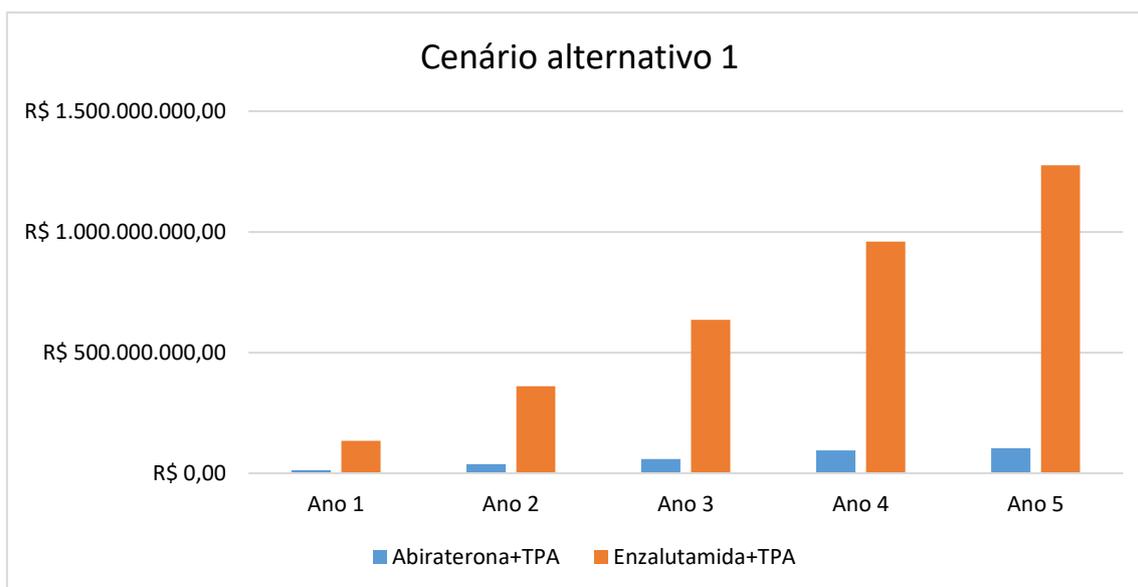


Figura 7. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 1, todos os custos diretos em saúde, *market share* conservador).

Fonte: elaboração própria.

Para o cenário alternativo 2 considerando apenas o custo das tecnologias em um perfil de difusão variando em 10% ao ano, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS geraria um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 354.603.933 para abiraterona e R\$ 3.436.042.971 para enzalutamida (Tabela 12 e Figura 8).

Tabela 12. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 para CPRcM virgens de quimioterapia (somente custos das tecnologias, *market share* conservador).

	Custos					Acumulado (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Abiraterona + TPA						
Cenário de referência	R\$ 59.427.812	R\$ 68.668.451	R\$ 70.110.308	R\$ 71.024.466	R\$ 71.762.565	R\$ 340.993.601
Cenário alternativo 2	R\$ 72.631.462	R\$ 105.489.888	R\$ 137.727.193	R\$ 172.042.826	R\$ 207.706.164	R\$ 695.597.534
Impacto orçamentário	R\$ 13.203.651	R\$ 36.821.437	R\$ 67.616.885	R\$ 101.018.361	R\$ 135.943.600	R\$ 354.603.933
Enzalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 59.427.812	R\$ 68.668.451	R\$ 70.110.308	R\$ 71.024.466	R\$ 71.762.565	R\$ 340.993.601
Cenário alternativo 2	R\$ 193.740.812	R\$ 430.034.978	R\$ 716.180.747	R\$ 1.042.455.626	R\$ 1.394.624.409	R\$ 3.777.036.572
Impacto orçamentário	R\$ 134.313.001	R\$ 361.366.527	R\$ 646.070.438	R\$ 971.431.160	R\$ 1.322.861.845	R\$ 3.436.042.971

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

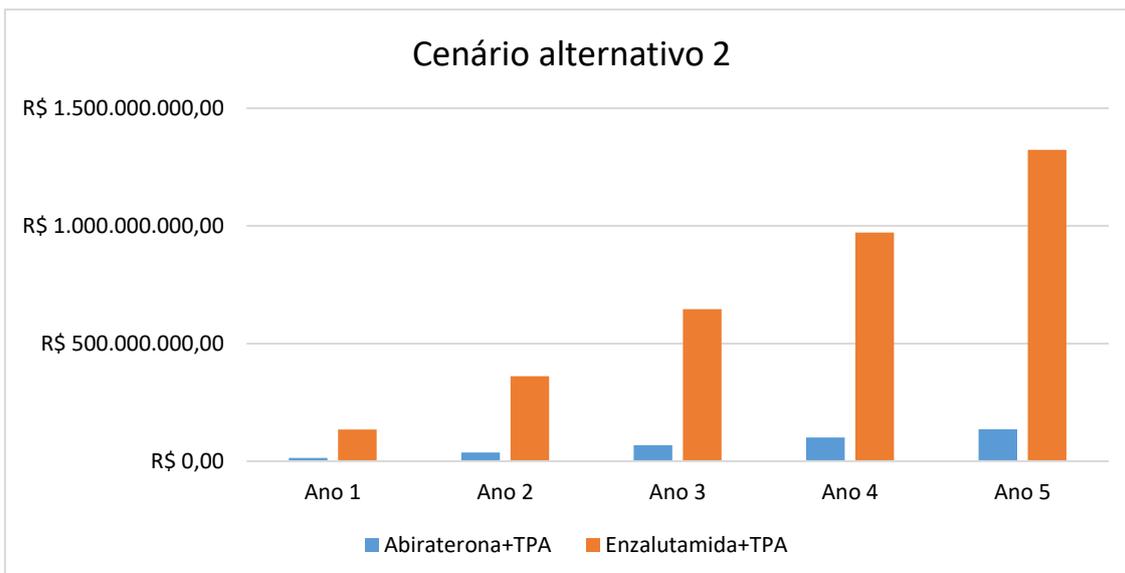


Figura 8. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 2).
Fonte: elaboração própria.

As análises de sensibilidade determinísticas para abiraterona mostram que nos cenários 1 e 2, onde todos os custos foram envolvidos, o fator de correção é a variável de maior impacto no impacto orçamentário incremental, seguida do custo da abiraterona no ano 1 e da incidência de CPRCm. Para os cenários 3 e 4 (somente custo das terapias), a variável de maior impacto foi a incidência de CPRCm, seguida do custo da abiraterona no ano 1. Todas as variações demonstraram a permanência do acumulado em incremento de custo ao sistema (Apêndice 13).

As análises de sensibilidade determinísticas para todos os cenários para a enzalutamida mostraram que a variável com maior impacto no impacto orçamentário incremental foi a incidência de CPRCm, seguida do custo da enzalutamida no ano 1, no entanto, todas as variações demonstraram a permanência do acumulado em incremento de custo ao sistema (Apêndice 13).

Para o cenário alternativo 3 com *market share* agressivo (difusão de 100% do uso de cada tecnologia em cinco anos), considerando todos os custos diretos em saúde, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS continua gerando um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 650.882.996 para abiraterona e R\$ 6.767.993.360 para enzalutamida (Apêndice 13). Para o cenário alternativo 4 considerando apenas o custo das tecnologias, uma possível incorporação de qualquer uma das alternativas no SUS continua gerando um incremento de custo, sendo que o acumulado em cinco anos é de R\$ 709.724.670 para abiraterona e R\$ 6.872.602.746 para enzalutamida. Por fim, para os cenários alternativos 5 e 6, uma possível incorporação de ambas as tecnologias o impacto orçamentário acumulado em cinco anos foi de R\$ 1.837.426.433 e R\$ 1.895.323.452, respectivamente (Apêndice 13).

Pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel

Para o cenário alternativo 1, com perfil de difusão de 5% ao ano, observa-se que uma possível incorporação de enzalutamida para CPRCm em pacientes com uso prévio de quimioterapia, no SUS, geraria um incremento de custo variando de R\$ 91.860.843 no primeiro ano a R\$ 442.268.624 no quinto ano da análise, com um acumulado em cinco de R\$ 1.271.473.873(Tabela 13).

Tabela 13. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 1 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

	Custos					Acumulado (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário de referência	R\$ 113.417.930	R\$ 154.494.970	R\$ 173.874.484	R\$ 185.329.427	R\$ 193.117.271	R\$ 820.234.081
Cenário alternativo 1	R\$ 205.278.773	R\$ 307.531.382	R\$ 415.860.581	R\$ 527.651.323	R\$ 635.385.895	R\$ 2.091.707.954
Impacto orçamentário	R\$ 91.860.843	R\$ 153.036.413	R\$ 241.986.097	R\$ 342.321.896	R\$ 442.268.624	R\$ 1.271.473.873

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Para o cenário alternativo 2 considerando apenas o custo das tecnologias em um perfil de difusão aumentando em 5% ao ano, uma possível incorporação de enzalutamida no SUS, geraria um incremento de custo variando de R\$ 91.860.843 no primeiro ano a R\$ 437.111.500 no quinto ano da análise, com um acumulado em cinco de R\$ 1.267.805.589 (

Tabela 14).

Tabela 14. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 2 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

	Custos					Acumulado (5 anos)
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	
Cenário de referência	R\$ 87.517.216	R\$ 88.278.048	R\$ 89.011.978	R\$ 89.705.521	R\$ 90.386.518	R\$ 444.899.280
Cenário alternativo 2	R\$ 179.378.059	R\$ 242.338.138	R\$ 333.967.595	R\$ 429.523.060	R\$ 527.498.017	R\$ 1.712.704.869
Impacto orçamentário	R\$ 91.860.843	R\$ 154.060.090	R\$ 244.955.617	R\$ 339.817.539	R\$ 437.111.500	R\$ 1.267.805.589

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

As análises de sensibilidade determinísticas para todos os cenários mostraram que a variável com maior impacto no impacto orçamentário incremental foi a prevalência de CPRCm, seguida do custo da enzalutamida no ano 1 e taxa de uso prévio de docetaxel, no entanto, todas as variações demonstraram a permanência do acumulado em incremento de custo ao sistema (Apêndice13).

Para o cenário alternativo 3 com *market share* mais agressivo (difusão de 10% ao ano) e todos os custos em saúde, uma possível incorporação de enzalutamida no SUS, geraria um incremento de custo variando de R\$ 93.703.145 no primeiro ano a R\$ 451.252.912 no quinto ano da análise, com um acumulado em cinco de R\$ 1.297.589.828. Para o cenário alternativo 4 considerando apenas o custo das tecnologias, uma possível incorporação de enzalutamida no SUS, geraria um incremento de custo variando de R\$ 93.703.145 no primeiro ano a R\$ 446.462.210 no quinto ano da análise, com um acumulado em cinco de R\$ 1.283.992.060 (Apêndice 13).

Relatório Preliminar

11 Perspectiva do paciente

A Chamada Pública nº 15/2024 esteve aberta durante o período de 01/03/2024 a 13/03/2024 e recebeu três inscrições. Os representantes titular e suplente foram definidos a partir de sorteio realizado em plataforma digital com transmissão em tempo real e com gravação enviada posteriormente para todos os inscritos.

O paciente diz que é médico na cidade de São Paulo, SP, e que obteve o diagnóstico de câncer de próstata em um exame de PSA. O diagnóstico foi confirmado por exame de ressonância magnética e biópsia em novembro de 2021.

O participante fala, então, que participou de um ensaio clínico patrocinado por uma indústria farmacêutica estrangeira voltado para pacientes com metástases ósseas, mas sem metástases viscerais, e sensíveis a Eligard® para redução dos níveis de PSA.

A seguir, relata que iniciou o tratamento em fevereiro de 2022 com enzalutamida por via oral 160 mg ao dia e Eligard® 0,5 mg a cada três meses. A parte da intervenção avaliada pelo ensaio propriamente dita referia-se à imunoterapia com pembrolizumabe em comparação ao placebo.

Após seis meses seguindo esse protocolo de tratamento e realizando exames de cintilografia óssea e tomografia de tórax, abdômen e pelve a cada três meses, verificou-se que praticamente todas as lesões desapareceram. O paciente permanece em remissão, apresentando níveis de PSA em torno 0,03 ng/mL.

O participante conta que se sente muito bem, ainda que apresente um pouco de ginecomastia (crescimento das mamas) e, de vez em quando, ondas de calor. Não teve perda de peso e até pretende fazer uma dieta, principalmente em função da mudança na sua aparência física.

O ensaio clínico se encerrou em janeiro de 2024. Já no fim do seu relato, o participante informa ao Comitê que não estava no grupo que recebeu a imunoterapia, portanto, toda a melhora obtida se deveu ao duplo bloqueio hormonal promovido pelos medicamentos utilizados.

O vídeo da 128ª Reunião Ordinária da Conitec pode ser acessado [aqui](#).

12 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados de Ensaio Clínicos da Anvisa, ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de se localizar medicamentos potenciais para tratamento de câncer de próstata resistente à castração (CPRC) não metastático, metastático em virgem de tratamento ou metastático em pacientes com uso prévio de quimioterapia. A busca foi realizada em 19 de março de 2024, utilizando-se as seguintes estratégias de busca:

- (1) Anvisa Ensaio Clínicos – C61 - neoplasia maligna da próstata. Filtros: fase 3 e 4; Situação do Estudo: autorizado, finalizado e iniciado (1).
- (2) ClinicalTrials.gov – Condition/disease: Hormone refractory prostate cancer. Filtros: *not yet recruiting, recruiting, enrolling by invitation, active, not recruiting, complete e phase: 3, 4* (2).
- (3) Cortellis – Current Development Status (Indication (Hormone refractory prostate cancer); Status (Launched or Registered or Pre-registration or Phase 3 Clinical) Link to highest status) (3).

Foram considerados estudos clínicos de fases 3 ou 4 nas bases de ensaios clínicos que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supracitada. Além disso, foram consideradas tecnologias com registro para a indicação clínica nos últimos 5 (cinco) anos na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), *European Medicines Agency* (EMA) ou *U.S. Food and Drug Administration* (FDA). Os dados da situação regulatória das tecnologias foram consultados nos sítios eletrônicos das referidas agências sanitárias.

Foram excluídas as tecnologias constantes nas Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata vigente, portaria nº 498, de 11 de maio de 2016. Bem como tecnologias que foram avaliadas recentemente pela Conitec, seja com recomendação favorável ou desfavorável à incorporação (quando houver e para a população que está em avaliação).

Assim, no horizonte considerado nesta análise, foram selecionadas 12 tecnologias potenciais para a indicação deste relatório. Os resultados foram separados para a população com câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático com e sem tratamento prévio. (**Quadros 37 e 38**).

Quadro 37 - Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático com tratamento prévio.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Cabozantinib (Cabometyx®) + Atezolizumabe (Tecentriq®)	Inibidor de tirosina quinase e inibidor de PDL-1	VO e IV	Fase 3 ^a (4)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a indicação (ambos)	NICE e CADTH: sem avaliação
Capivasertib (Truqap®)	Inibidor da proteína quinase AKT	VO	Fase 3 ^b (5) 	Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a indicação	NICE e CADTH: sem avaliação
Nivolumabe	inibidor de PD-1	IV	Fase 3 ^c (6) 	Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a indicação	NICE: avaliação descontinuada CADTH: sem avaliação
Olaparibe (Lymparza®)	Inibidor de PARP	VO	Fase 3 ^d (7) Fase 4 ^a (8)	Anvisa: 2021 EMA: 2020 FDA: 2020	NICE: recomendado (2023) (9) CADTH recomendado (2024) (10)
Opevesostat	Inibidor da CYP11A1	VO	Fase 3 ^b (11)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Pembrolizumabe (Keytruda®) + Olaparibe (Lymparza®)	Inibidor de PD1 + Inibidor de PARP	IV e VO	Fase 3 ^d (12) 	Pembrolizumabe Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a condição Olaparibe Anvisa: 2021 EMA: 2020 FDA: 2020	NICE: avaliação suspensa (13) CADTH: sem avaliação

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PDL-1 – ligante 1 de morte celular programada; PD-1 – inibidor de morte programada; PARP – inibidor de Poly ADP ribose polimerase

^a ativo, não recrutando

^b recrutando

^c ativo, não recrutando

^d completo

^e a empresa não possui mais o registro na agência sanitária inglesa para a condição.

Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático com tratamento prévio.

O cabozantinibe é uma molécula pequena que inibe múltiplos receptores de tirosina-quinases que atuam no crescimento tumoral e na angiogênese, remodelação óssea patológica, resistência a medicamentos e progressão metastática do câncer. O atezolizumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G1 (IgG1) humanizado com domínio Fc produzido através de engenharia genética que se liga diretamente ao PD-L1 e promove um bloqueio duplo dos receptores PD-1 e B7.1, liberando a inibição mediada pela via PD-L1/PD-1 da resposta imune, incluindo reativação de resposta imune antitumoral sem induzir citotoxicidade celular dependente de anticorpo. Ambos estão sendo estudados nas formas farmacêuticas oral e intravenosa, respectivamente. O ensaio clínico de fase 3 (NCT04446117) está ativo, não recrutando pacientes no momento, tem previsão de finalização em agosto de 2024, possui resultados publicados e não possui centro de pesquisa no Brasil. Ambas as tecnologias não possuem registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Capivasertib é um inibidor de todas as três isoformas da serina/treonina quinase AKT (AKT1, AKT2 e AKT3) e inibe a fosforilação de substratos de AKT. O ensaio clínico de fase 3 (NCT05348577) está recrutando pacientes no momento, possui centro de pesquisa no Brasil e tem previsão de finalização em 2026. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Nivolumabe é um anticorpo monoclonal de imunoglobulina G4 (IgG4) totalmente humano que se liga ao receptor de morte programada 1 (PD-1) e bloqueia sua interação com PD-L1 e PDL2. O ensaio clínico de fase 3 (NCT04100018) está ativo sem recrutamento com previsão de finalização em 2028, possui centro de pesquisa no Brasil e não possui resultados publicados. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Olaparibe é um inibidor das enzimas poli (ADP-ribose) polimerase humanas (PARP-1, PARP-2 e PARP-3). O ensaio clínico de fase 3 e 4 (completo e ativo sem recrutamento, respectivamente) não possui centro de pesquisa no Brasil e resultados publicados. A tecnologia tem registro sanitário para a condição nas três agências pesquisadas e recomendação favorável nas agências de ATS NICE (2023) (9) e CADTH (2024) (10).

Opevesostat é um inibidor da CYP11A1 que está sendo testado no ensaio clínico de fase 3 (NCT06136624) com recrutamento ativo de pacientes no momento, finalização prevista para 2028 e não possui centro de pesquisa no Brasil. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Pembrolizumabe é um anticorpo de alta afinidade contra a PD-1, que exerce bloqueio no ligante duplo da via PD-1, inclusive dos PD-L1 e PD-L2, no antígeno existente ou nas células tumorais. O ensaio clínico de fase 3 (NCT03834519) que testou o pembrolizumabe associado ao olaparibe para pacientes com CPRC metastático está

completo, teve centro de pesquisa no Brasil e possui resultados publicados. O pembrolizumabe não possui registro sanitário para a condição. Essa associação não possui avaliação pelas agências de ATS CADTH e a agência NICE suspendeu a avaliação uma vez que a empresa informou que não possui mais o registro na agência sanitária inglesa para a condição analisada (13).

Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático sem tratamento prévio.

Quadro 38 - Medicamentos potenciais para o tratamento do câncer de próstata resistente à castração (CPRC) metastático sem tratamento prévio.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Via de administração	Estudos de Eficácia	Aprovação para a população em análise	Avaliação Agências de ATS
Fuzuloparib	Inibidor de PARP	VO	Fase 3 ^a (14)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Ipatasertib	Inibidor da proteína quinase AKT	VO	Fase 3 ^b (15) 	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE: avaliação suspensa (16) CADTH: sem avaliação
Masitinib	Inibidor de tirosina quinase	VO	Fase 3 ^c (17)	Anvisa, EMA ^d e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação
Olaparibe (Lymparza [®])	Inibidor de PARP	VO	Fase 3 ^b (18,19) 	Anvisa: 2021 EMA: 2020 FDA: 2020	NICE: recomendado (2023) (9) CADTH recomendado (2024) (10)
Pembrolizumabe (Keytruda [®])	Inibidor de PD1	IV	Fase 3 ^d (20) 	Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a condição	NICE: avaliação suspensa (21)
Rucaparib	Inibidor de PARP	VO	Fase 3 ^b (22)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro para a indicação	NICE e CADTH: sem avaliação para a indicação
Stapuldencel-T	Terapia celular	SC	Fase 3 ^c (23)	Anvisa, EMA e FDA: sem registro	NICE e CADTH: sem avaliação

Fontes: Cortellis™ da Clarivate Analytics; www.clinicaltrials.gov; www.ema.europa.eu; anvisa.gov.br e www.fda.gov. Atualizado em março de 2024.

Legenda: Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária; EMA – European Medicines Agency; FDA – U.S. Food and Drug Administration; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PDL-1 – ligante 1 de morte celular programada; PD-1 – inibidor de morte programada; PARP – inibidor de Poly ADP ribose polimerase

^a recrutando

^b ativo não recrutando

^c completo

^d Registro para outras indicações negado pela agência EMA.

Fuzuloparib é um inibidor de PARP 1 e 2 que está sendo testado em fase 3 (NCT04691804), com recrutamento ativo de pacientes no momento, finalização prevista para 2026 e não possui centro de pesquisa no Brasil nem resultados publicados. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Ipatasertib é um inibidor da proteína quinase AKT. O ensaio clínico de fase 3 (NCT03072238) está ativo, não recrutando, com previsão de finalização em 2024. Possui centro de pesquisa no Brasil e resultados publicados. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório no CADTH. No NICE, a avaliação foi suspensa porque a empresa não irá mais solicitar registro sanitário no Reino Unido para esta indicação neste momento. Assim, o NICE decidiu descontinuar este tópico.

Masitinib é um inibidor de tirosina quinase com ensaio clínico de fase 3 (NCT03761225) completo em 2020 mas sem resultado publicado até o momento, e não possuía centro de pesquisa no Brasil. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Olaparibe também está sendo testado para CPRC metastático sem tratamento prévio nos ensaios clínicos de fase 3 (NCT03732820 e NCT05171816). Atualmente o status é ativo, sem recrutamento e possui centro de pesquisa no Brasil e resultados publicados.

Pembrolizumabe para pacientes sem tratamento prévio foi testado em fase 3 (NCT03834506), já completo em 2023 e com centro de pesquisa no Brasil. Possui resultados publicados. A tecnologia não tem registro sanitário para a condição avaliada e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório no CADTH. No NICE, a avaliação foi suspensa devido ao não recebimento de informação pela empresa.

Rucaparibe é um inibidor de PARP 1, 2 e 3 sendo testado em ensaio clínico de fase 3 (NCT02975934) com status ativo sem recrutamento. Possui resultados publicados e não tem centro de pesquisa no Brasil. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Stapuldencel-T (DCVAC/PCa) é uma imunoterapia celular ativa que contém células dendríticas ativadas por antígenos tumorais, para o tratamento potencial de câncer de próstata, incluindo câncer de próstata resistente à castração. O ensaio clínico de fase 3 está completo, com resultados publicados e não possui centro de pesquisa no Brasil. A tecnologia não possui registro na Anvisa, EMA e FDA e nem avaliação de ATS para a indicação deste relatório.

Referências da seção de MHT

1. Página Inicial da Anvisa - Anvisa [Internet]. Acessado em 19 de março de 2024. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/ensaiosclinicos/>.

2. Página Inicial do ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 19 de março de 2024. Disponível em: clinicaltrials.gov.
3. Clarivate Analytics, Cortellis. “Drug Report” [Internet]. Acessado em 19 de março de 2024. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/home.do>
4. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04446117>.
5. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05348577>.
6. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04100018>.
7. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02987543>.
8. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05457257>.
9. NICE. [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta887/chapter/1-Recommendations>.
10. CADTH. [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.cadth.ca/olaparib-0>.
11. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06136624?term=NCT06136624&rank=1>.
12. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03834519?term=NCT03834519&rank=1>.
13. NICE. [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10696>.
14. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04691804>.
15. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03072238>.
16. NICE. [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10779>.
17. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT0376122>.
18. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03732820>.
19. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05171816?term=NCT05171816&rank=1>.
20. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03834506>.
21. NICE. [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/discontinued/gid-ta10668>.
22. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02975934>.
23. ClinicalTrials.gov [Internet]. Acessado em 29 março de 2024. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02111577>.

13 Aceitabilidade

Considerando a via de administração, abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida podem ter boa aceitabilidade pelo paciente, cuidadores e profissionais de saúde por ser de administração por via oral, diferentemente de algumas alternativas (i.e., quimioterapia) que são de administração intravenosa. No entanto, para CPRCnm foi identificado maior risco de eventos adversos para apalutamida, darolutamida e enzalutamida, sem diferença entre elas, quando comparado ao uso somente da TPA, o que pode afetar a aceitabilidade das terapias.

Pela perspectiva dos médicos e serviços de saúde, acredita-se que a aceitabilidade seria alta, visto que o tratamento com todas as alternativas avaliadas foi associado ao aumento no tempo de sobrevida livre de progressão, em relação a opção disponível no SUS (manutenção do TPA para CPRCnm e CPRCm virgens de quimioterapia, ou abiraterona para CPRCm com uso prévio de quimioterapia). Além disso, o SUS não dispõe de alternativas além da quimioterapia e/ou manutenção da TPA. O que pode afetar positivamente a aceitabilidade para qualquer uma das opções avaliadas.

14 Implementação e viabilidade

Abiraterona, apalutamida, darolutamida e enzalutamida possuem registro válido até outubro de 2032, outubro de 2028, dezembro de 2024 e dezembro de 2029, respectivamente. Os medicamentos são fornecidos em apresentações que não exigem preparo e cuja administração oral pode ser facilmente realizada pelos pacientes por autoadministração. Assim, não se espera dificuldades adicionais para o ciclo de assistência farmacêutica na aquisição, armazenamento, distribuição, prescrição, dispensação e administração das tecnologias que comprometeria a acessibilidade às terapias por limitações da implementação ou viabilidade técnico-operacional. Semelhante ao que ocorre com as demais terapias, o monitoramento da resposta terapêutica é recomendado, o que pode ser feito clinicamente e com avaliações laboratoriais e não laboratoriais disponíveis no SUS.

Quanto à viabilidade, as estimativas da avaliação econômica e de impacto orçamentário apontam elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação de apalutamida, darolutamida e enzalutamida no SUS, sendo que apenas abiraterona se mostrou custo-efetiva para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, ao considerar o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec.

15 Recomendação de agências internacionais de ATS

Câncer de próstata resistente à castração não metastático (CPRCnm)

Foram realizadas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence* - Inglaterra), CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency* - Canadá), SMC (*Scottish Medicines Consortium* - Escócia), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* - Austrália) e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica* - Argentina). A pesquisa foi realizada em novembro de 2023 utilizando as palavras *apalutamida*, *darolutamida* ou *enzalutamida*. Os resultados encontrados, estão descritos no **Quadro 39**.

Quadro 39. Recomendações de agências internacionais de ATS para CPRCnm.

	Apalutamida	Darolutamida	Enzalutamida
NICE	Apalutamida associada a TPA é recomendada como uma opção para o tratamento de CPRCnm e que apresenta elevado risco de metástase em adultos e somente se a empresa fornecer apalutamida conforme acordo comercial. Alto risco é definido como um nível de PSA no sangue que dobrou em 10 meses ou menos com TPA contínua (73).	A darolutamida associada à TPA é recomendada como uma opção para o tratamento de CPRCnm em adultos com elevado risco de desenvolver doença metastática e apenas se a empresa fornecer darolutamida conforme acordo comercial (74).	A enzalutamida não é recomendada para o tratamento de CPRCnm, de alto risco, com recidiva hormonal, em adultos (2019). O NICE considerou que não há evidências de que a enzalutamida aumente o tempo de vida das pessoas e, conseqüentemente, as estimativas de custo-efetividade comparando a enzalutamida associada à TPA com a TPA isolada são incertas (75).
CADTH	O reembolso de apalutamida associada à TPA é recomendado para tratamento de pacientes com CPRC que não apresentem metástases a distância detectável por tomografia computadorizada, ressonância magnética ou cintilografia óssea e que apresentam alto risco de desenvolver metástase (76).	O CADTH recomenda condicionalmente o reembolso de darolutamida em combinação com TPA para o tratamento de pacientes com CPRCnm que apresentam alto risco de desenvolver metástases se a relação de custo-efetividade for melhorada para um nível aceitável (77).	O CADTH recomenda condicionalmente o reembolso de enzalutamida em combinação com TPA para o tratamento de pacientes com CPRCnm que apresentam alto risco de desenvolver metástases se a relação de custo-efetividade for melhorada para um nível aceitável e ser abordada a viabilidade de adoção (impacto orçamentário) (78).
SMC	A apalutamida é aceita pelo SMC para uso em adultos para o tratamento CPRCnm que apresentam elevado risco de desenvolver doença metastática (79).	A darolutamida é indicada para o tratamento de homens adultos com CPRCnm que apresentam alto risco de desenvolver doença metastática (80).	Enzalutamida não é recomendada para o tratamento de homens adultos com CPRCnm de alto risco, pois a justificativa da empresa requerente relativa ao custo do tratamento em relação aos seus benefícios para a saúde não foi suficiente e, além disso, a empresa não apresentou uma

			análise econômica suficientemente robusta para obter aceitação por parte da SMC (81).
PBAC	A apalutamida é indicada para o tratamento de CPRCnm (82).	A darolutamida é indicada para o tratamento de CPRCnm (83).	A enzalutamida é indicada para o tratamento de pacientes com CPRCnm (84).
ANMAT	Nenhuma recomendação identificada.	Nenhuma recomendação identificada.	Nenhuma recomendação identificada.

Fonte: extraído de NICE, CADTH, SMC, PBAC e ANMAT (novembro/2023). **Legenda:** CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração e não metastático; PSA: antígeno específico da próstata; TPA: terapia de privação androgênica

Câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm)

Foram realizadas buscas nas seguintes agências internacionais de ATS: NICE (*National Institute for Health and Care Excellence - Inglaterra*), CADTH (*Canada's Drug and Health Technology Agency - Canadá*), SMC (*Scottish Medicines Consortium - Escócia*), PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee - Austrália*) e ANMAT (*Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica - Argentina*). A pesquisa foi realizada em novembro de 2023 utilizando as palavras *abiraterone* ou *enzalutamide*. Os resultados encontrados para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia estão descritos no **Quadro 40**, enquanto para pacientes com CPRCm com uso de quimioterapia prévia está apresentados no **Quadro 41**.

Pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia

Quadro 40. Recomendações de agências internacionais de ATS para CPRCm virgens de quimioterapia.

	Abiraterona	Enzalutamida
NICE	A abiraterona em combinação com prednisona ou prednisolona é recomendada , como uma opção para o tratamento de CPRCm em pessoas que não apresentam sintomas ou apresentam sintomas leves após a falha da TPA e antes da quimioterapia ser indicada e somente quando a empresa fornecer abiraterona de acordo com o acordo de acesso comercial acordado com o NHS England (85).	A enzalutamida é recomendada como uma opção para o tratamento de CPRCm em pessoas que não apresentam sintomas ou apresentam sintomas leves após a falha da TPA e antes da quimioterapia ser indicada e somente quando a empresa lhe conceder o desconto acordado no esquema de acesso do paciente (86).
CADTH	O CADTH recomenda o reembolso de abiraterona para CPRCm assintomáticos ou levemente sintomáticos após falha de TPA (que não receberam quimioterapia anterior), se a relação de custo-efetividade for melhorada para um nível aceitável (87).	O CADTH recomenda o reembolso de enzalutamida para o tratamento de pacientes com CPRCm que são assintomáticos ou levemente sintomáticos após falha da TPA e que não receberam quimioterapia prévia, se a relação de custo-efetividade for melhorada para um nível aceitável (88).

SMC	A abiraterona é indicada com prednisona ou prednisolona para o tratamento de CPRCm em homens adultos assintomáticos ou levemente sintomáticos após falha da TPA nos quais a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (89).	A enzalutamida está indicada para o tratamento de homens adultos com CPRCm que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha da TPA, nos quais a quimioterapia ainda não está clinicamente indicada (90).
PBAC	Abiraterona é indicada para pacientes com CPRCm que são assintomáticos ou levemente sintomáticos após falha da TPA (91).	A enzalutamida está indicada para o tratamento de doentes com CPRCm após falha da TPA, nos quais a quimioterapia ainda não está indicada (84).
ANMAT	Nenhuma recomendação identificada.	Nenhuma recomendação identificada.

Fonte: extraído de NICE, CADTH, SMC, PBAC e ANMAT (novembro/2023). **Legenda:** CPRCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático; PSA: antígeno específico da próstata; TPA: terapia de privação androgênica

Pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel

Quadro 41. Recomendações de agências internacionais de ATS para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

	Abiraterona	Enzalutamida
NICE	A abiraterona em combinação com prednisona ou prednisolona é recomendada como opção para o tratamento do CPRCm em adultos, apenas se a doença progrediu durante ou após um regime de quimioterapia contendo docetaxel, e o fabricante fornece abiraterona de acordo com o acordo de acesso comercial acordado com o NHS England (92).	A enzalutamida é recomendada como uma opção para o tratamento de CPRCm em adultos cuja doença progrediu durante ou após a quimioterapia contendo docetaxel, apenas se o fabricante fornecer a enzalutamida com o desconto acordado no esquema de acesso ao paciente. Além disso, o uso de enzalutamida para o tratamento de CPRCm previamente tratado com abiraterona não é coberto por esta orientação (93).
CADTH	Não encontrada recomendação de abiraterona para CPRCm com terapia prévia, no entanto, o algoritmo de financiamento provisório do CADTH para câncer de próstata traz a abiraterona após o uso de docetaxel e justificam que em algumas províncias, a abiraterona pode estar disponível após a progressão (94).	O CADTH recomenda o financiamento da enzalutamida para o tratamento de pacientes com CPRCm que progrediram com quimioterapia à base de docetaxel. O financiamento deve ser destinado a pacientes com status de desempenho ECOG ≤ 2 e sem fatores de risco para convulsões. A enzalutamida seria uma alternativa à abiraterona para pacientes no cenário pós-docetaxel, mas não seria uma terapia complementar ao tratamento com abiraterona (95).
SMC	A abiraterona está indicada , associada com prednisona ou prednisolona para o tratamento de CPRCm em homens adultos cuja doença progrediu durante ou após um regime de quimioterapia à base de docetaxel. No entanto, a abiraterona é restrita para uso em pacientes que receberam apenas um regime de quimioterapia anterior (96).	A enzalutamida está indicada para o tratamento de homens adultos com CPRCm cuja doença progrediu durante ou após a terapêutica com docetaxel (97).

PBAC	Abiraterona é indicada para pacientes com CPRCm que receberam quimioterapia anterior contendo um taxano (91).	A enzalutamida está indicada para o tratamento de doentes com CPRCm que tenham recebido anteriormente docetaxel (84).
ANMAT	Nenhuma recomendação identificada.	Nenhuma recomendação identificada.

Fonte: extraído de NICE, CADTH, SMC, PBAC e ANMAT (novembro/2023). **Legenda:** CPRCm: câncer de próstata resistente à castração e metastático; PSA: antígeno específico da próstata; TPA: terapia de privação androgênica

Relatório Preliminar

16 Considerações finais

Para os desfechos de eficácia, todas as alternativas mostraram resultados superiores quando comparados ao uso de TPA isolada para todas as populações. No entanto, para CPRCnm as alternativas não mostraram diferenças estatísticas quando comparadas indiretamente entre si. Para CPRCm virgens de tratamento e com uso prévio de quimioterapia, enzalutamida demonstrou eficácia superior na comparação indireta com abiraterona.

A revisão sistemática elaborada apresenta algumas limitações: i) não foram incluídos estudos observacionais; ii) não foram identificados estudos para pacientes com CPRCm com a comparação com quimioterapia (docetaxel e cabazitaxel); iii) como toda busca sistemática, estudos podem ter sido perdidos, entretanto em busca manual conduzida nas referências de outras revisões sistemáticas, nenhum estudo adicional que atendesse aos critérios de inclusão da presente revisão, foi incluído.

Nas avaliações econômica e de impacto orçamentário, independentemente da população, foi identificado elevado incremento dos recursos necessários para a incorporação de apalutamida, darolutamida e enzalutamida no SUS, sendo que apenas abiraterona se mostrou custo-efetiva para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia, ao considerar o limiar de custo-efetividade recomendado pela Conitec, gerando um impacto orçamentário acumulado em cinco anos de R\$ 269.426.816.

A avaliação econômica apresenta algumas limitações, especialmente, os valores de utilidade não são provenientes de população brasileira e devido à indisponibilidade de dados para a comparação com quimioterapia ou bicalutamida, estas não puderam ser incluídas como compradores. Além disso, não foi possível incluir dados de taxa de resposta completa, visto que os estudos não trazem dados para este desfecho em função do tempo, sendo disponíveis apenas os dados globais da análise final; ii) a taxa de difusão para cenário atual e proposto foram baseados em suposições; iii) a taxa de pacientes com uso prévio de docetaxel foi baseada em dados internacionais.

17 Recomendação preliminar da Conitec

Os membros do Comitê de Medicamentos, presentes na 128ª Reunião da Conitec realizada no dia 11 de abril de 2024, deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar favorável à incorporação da abiraterona associada à TPA, mas desfavorável à incorporação da enzalutamida para pacientes com câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos virgens de quimioterapia. Deliberaram por unanimidade que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação dos medicamentos apalutamida, darolutamida e enzalutamida (associados à TPA) para câncer de próstata resistente à castração não metastático. Deliberaram que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar desfavorável à incorporação da enzalutamida associada à TPA para câncer de próstata resistente à castração metastático em indivíduos com uso prévio de docetaxel. A principal razão para tomada de decisão desfavorável foi a razão de custo-efetividade incremental acima do limiar de disposição a pagar e impacto orçamentário incremental elevado.

18 Referências

1. Murray TBJ. The Pathogenesis of Prostate Cancer. Em: Prostate Cancer. Exon Publications; 2021. p. 29–42.
2. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Med Sci (Basel). julho de 2020;8(3).
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Câncer de próstata relacionado ao trabalho. 2021.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.
5. Barsouk A, Padala SA, Vakiti A, Mohammed A, Saginala K, Thandra KC, et al. Epidemiology, Staging and Management of Prostate Cancer. Med Sci (Basel). julho de 2020;8(3).
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424.

7. Câncer de próstata — Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 4 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ CK (eds). Bethesda, MD,. 2021. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute.
9. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. J Urol. dezembro de 2015;194(6):1534–6.
10. Barry MJ, Nelson JB. Patients Present with More Advanced Prostate Cancer since the USPSTF Screening Recommendations. J Urol. dezembro de 2015;194(6):1534–6.
11. Brasil. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Ministério da Saúde, Portaria nº 498 Brasil; maio 11, 2016 p. 42.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. Ministério da Saúde Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC). 2015;61.
13. McLeod DG. Hormonal therapy: Historical perspective to future directions. Urology [Internet]. 1º de fevereiro de 2003 [citado 6 de novembro de 2023];61(2 SUPPL.):3–7. Disponível em: <http://www.goldjournal.net/article/S0090429502023932/fulltext>
14. Ribeiro AF, Camara C, Segre CA, Srougi M, Serrano C V. Riscos cardiovasculares do bloqueio androgênico. Arq Bras Cardiol [Internet]. setembro de 2010 [citado 6 de novembro de 2023];95(3):412–5. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/WVQjK3wMyrRqd9dLHj7LsjQ/>
15. AstraZeneca do Brasil Ltda. Bula para profissional de Saúde do produto CASODEX (bicalutamida). 2023;
16. Gillissen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer Consensus Conference 2019. Eur Urol. 1º de abril de 2020;77(4):508–47.
17. Eurofarma Laboratórios S.A. Bula para profissional da saúde do produto Matiz ® (acetato de abiraterona). 2023;
18. Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula para Profissional de Saúde do produto ERLEADA ® (apalutamida). 2023;

19. Bayer S.A. Bula para Profissional de Saúde do produto NUBEQA® (darolutamida). 2023;
20. Astellas Farma Brasil. Bula do produto Xtandi (Enzalutamida). 2023;
21. Brasil. Ministério da Saúde. Banco de Preços - BPS.
22. Capa - listas de preços — Português (Brasil) [Internet]. [citado 8 de dezembro de 2021]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>
23. José Luiz Miranda Guimarães. Revisão: Câncer de Próstata Metastático. Revista Brasileira de Oncologia Clínica [Internet]. 2007 [citado 20 de março de 2024];4(11):7–12. Disponível em: <https://www.sboc.org.br/sboc-site/revista-sboc/pdfs/11/artigo1.pdf>
24. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. PLoS Med. março de 2021;18(3):e1003583.
25. Cao B, Kim M, Reizine NM, Moreira DM. Adverse Events and Androgen Receptor Signaling Inhibitors in the Treatment of Prostate Cancer: A Systematic Review and Multivariate Network Meta-analysis. Eur Urol Oncol. 20 de janeiro de 2023;
26. Zhang X, Zhang G, Wang J, Bi J. The efficacy and adverse events of conventional and second-generation androgen receptor inhibitors for castration-resistant prostate cancer: A network meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne) [Internet]. 10 de fevereiro de 2023 [citado 12 de junho de 2023];14:1131033. Disponível em: </pmc/articles/PMC9950258/>
27. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. Journal of Urology [Internet]. 1º de outubro de 2019 [citado 12 de junho de 2023];202(4):660–1. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1815671>
28. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer and Survival with Darolutamide. New England Journal of Medicine [Internet]. 10 de setembro de 2020 [citado 12 de junho de 2023];383(11):1040–9. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001342>
29. Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. New England Journal of Medicine [Internet]. 4 de junho de 2020 [citado 12 de junho de 2023];382(23):2197–206. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2003892>

30. Tombal B, Saad F, Penson D, Hussain M, Sternberg CN, Morlock R, et al. Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 1º de abril de 2019 [citado 12 de junho de 2023];20(4):556–69. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1470204518308982/fulltext>
31. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 28 de junho de 2018 [citado 12 de junho de 2023];378(26):2465–74. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1800536>
32. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol*. 1º de janeiro de 2021;79(1):150–8.
33. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 12 de abril de 2018 [citado 12 de junho de 2023];378(15):1408–18. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715546>
34. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 1º de outubro de 2018 [citado 13 de junho de 2023];19(10):1404–16. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S147020451830456X/fulltext>
35. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of Oncology* [Internet]. 1º de novembro de 2019 [citado 13 de junho de 2023];30(11):1813–20. Disponível em: <http://www.annalsofoncology.org/article/S0923753420326016/fulltext>
36. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion R, Agarwal N, Olsson C, Karsh L, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer: The STRIVE trial. *Journal of Clinical Oncology*. 20 de junho de 2016;34(18):2098–106.
37. Penson DF, Armstrong AJ, Concepcion RS, Agarwal N, Olsson CA, Karsh LI, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: a prespecified subgroup analysis of the STRIVE trial. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2021 25:2 [Internet]. 7 de outubro de 2021 [citado 21 de junho de 2023];25(2):363–5. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41391-021-00465-7>

38. Saad F, Efstathiou E, Attard G, Flaig TW, Franke F, Goodman OB, et al. Apalutamide plus abiraterone acetate and prednisone versus placebo plus abiraterone and prednisone in metastatic, castration-resistant prostate cancer (ACIS): a randomised, placebo-controlled, double-blind, multinational, phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 1º de novembro de 2021 [citado 25 de junho de 2023];22(11):1541–59. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S1470204521004022/fulltext>
39. Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 27 de setembro de 2012 [citado 25 de junho de 2023];367(13):1187–97. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1207506>
40. Fizazi K, Scher HI, Molina A, Logothetis CJ, Chi KN, Jones RJ, et al. Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol*. 1º de outubro de 2012;13(10):983–92.
41. Harland S, Staffurth J, Molina A, Hao Y, Gagnon DD, Sternberg CN, et al. Effect of abiraterone acetate treatment on the quality of life of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer after failure of docetaxel chemotherapy. *Eur J Cancer* [Internet]. 1º de novembro de 2013 [citado 7 de novembro de 2023];49(17):3648–57. Disponível em: <http://www.ejccancer.com/article/S095980491300720X/fulltext>
42. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 26 de maio de 2011 [citado 7 de novembro de 2023];364(21):1995–2005. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1014618>
43. Basch E, Autio K, Ryan CJ, Mulders P, Shore N, Kheoh T, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus prednisone alone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer: patient-reported outcome results of a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1º de novembro de 2013;14(12):1193–9.
44. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 10 de janeiro de 2013 [citado 25 de junho de 2023];368(2):138–48. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1209096>
45. Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final

- overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 1º de fevereiro de 2015;16(2):152–60.
46. Rathkopf DE, Smith MR, De Bono JS, Logothetis CJ, Shore ND, De Souza P, et al. Updated Interim Efficacy Analysis and Long-term Safety of Abiraterone Acetate in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer Patients Without Prior Chemotherapy (COU-AA-302). *Eur Urol.* 1º de novembro de 2014;66(5):815–25.
47. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 31 de julho de 2014 [citado 25 de junho de 2023];371(5):424–33. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/nejmoa1405095>
48. Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol.* 1º de setembro de 2020;78(3):347–57.
49. Pu YS, Ahn H, Han W, Huang SP, Wu HC, Ma L, et al. Enzalutamide in Chemotherapy-Naïve Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Asian Multiregional, Randomized Study. *Adv Ther* [Internet]. 1º de junho de 2022 [citado 25 de junho de 2023];39(6):2641–56. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02140-2>
50. Sun Y, Zou Q, Sun Z, Li C, Du C, Chen Z, et al. Abiraterone acetate for metastatic castration-resistant prostate cancer after docetaxel failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 bridging study. *International Journal of Urology* [Internet]. 1º de maio de 2016 [citado 25 de junho de 2023];23(5):404–11. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/iju.13051>
51. Ye D, Huang Y, Zhou F, Xie K, Matveev V, Li C, et al. A phase 3, double-blind, randomized placebo-controlled efficacy and safety study of abiraterone acetate in chemotherapy-naïve patients with mCRPC in China, Malaysia, Thailand and Russia. *Asian J Urol.* 1º de abril de 2017;4(2):75–85.
52. Dalesio O, Van Tinteren H, Clarke M, Peto R, Schroder FH. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of the randomised trials. *Lancet* [Internet]. 29 de abril de 2000 [citado 20 de março de 2024];355(9214):1491–8. Disponível em: <http://www.thelancet.com/article/S0140673600021632/fulltext>
53. Schmitt B, Bennett C, Seidenfeld J, Samson D, Wilt TJ. Maximal androgen blockade for advanced prostate cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 26 de abril de 1999;2011(5).

54. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2ª edição. Brasília; 2014.
55. Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards 2022 (CHEERS 2022) statement: updated reporting guidance for health economic evaluations. *BMJ*. 11 de janeiro de 2022;e067975.
56. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 29 de novembro de 2022];19(1):1–7. Disponível em: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12955-021-01671-6>
57. Zhong L, Pon V, Srinivas S, Nguyen N, Frear M, Kwon S, et al. Therapeutic Options in Docetaxel-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Cost-Effectiveness Analysis. *PLoS One* [Internet]. 22 de maio de 2013 [citado 9 de novembro de 2023];8(5). Disponível em: [/pmc/articles/PMC3661482/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2544552/)
58. Krahn M, Ritvo P, Irvine J, Tomlinson G, Bremner KE, Bezjak A, et al. Patient and community preferences for outcomes in prostate cancer: implications for clinical policy. *Med Care* [Internet]. janeiro de 2003 [citado 9 de novembro de 2023];41(1):153–64. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12544552/>
59. Zhang PF, Xie D, Li Q. Cost-effectiveness analysis of cabazitaxel for metastatic castration resistant prostate cancer after docetaxel and androgen-signaling-targeted inhibitor resistance. *BMC Cancer* [Internet]. 1º de dezembro de 2021 [citado 9 de novembro de 2023];21(1). Disponível em: [/pmc/articles/PMC7791718/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3661482/)
60. Barqawi YK, Borrego ME, Roberts MH, Abraham I. Cost-effectiveness model of abiraterone plus prednisone, cabazitaxel plus prednisone and enzalutamide for visceral metastatic castration resistant prostate cancer therapy after docetaxel therapy resistance. *J Med Econ* [Internet]. 2 de novembro de 2019 [citado 9 de novembro de 2023];22(11):1202–9. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2019.1661581>
61. BRASIL. Ministério da Saúde. O uso de limiares de custo-efetividade nas decisões em saúde: recomendações da comissão nacional de incorporação de tecnologias no SUS [Internet]. Brasília; 2022 [citado 30 de novembro de 2022]. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/pdf/2022/20221106_relatorio-uso-de-limiares-de-custo-efetividade-nas-decisoes-em-saude.pdf
62. Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB, et al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value Health*. setembro de 2012;15(6):843–50.

63. Stout NK, Knudsen AB, Kong CY, McMahon PM, Gazelle GS. Calibration Methods Used in Cancer Simulation Models and Suggested Reporting Guidelines. *Pharmacoeconomics*. julho de 2009;27(7):533–45.
64. 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. Série A: Normas e Manuais Técnicos. 2012.
65. Câncer de próstata — Instituto Nacional de Câncer - INCA [Internet]. [citado 9 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/tipos/prostata>
66. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). https://doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052. 20 de maio de 2013;31(15_suppl):e16052–e16052.
67. Thurin NH, Rouyer M, Gross-Goupil M, Rebillard X, Soulié M, Haaser T, et al. Epidemiology of metastatic castration-resistant prostate cancer: A first estimate of incidence and prevalence using the French nationwide healthcare database. *Cancer Epidemiol*. 1º de dezembro de 2020;69:101833.
68. George DJ, Sartor O, Miller K, Saad F, Tombal B, Kalinovsky J, et al. Treatment Patterns and Outcomes in Patients With Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer in a Real-world Clinical Practice Setting in the United States. *Clin Genitourin Cancer*. 1º de agosto de 2020;18(4):284–94.
69. Leith A, Kim J, Ribbands A, Clayton E, Yang L, Ghatge SR. Real-World Treatment Patterns in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Across Europe (France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom) and Japan. *Adv Ther* [Internet]. 1º de maio de 2022 [citado 9 de novembro de 2023];39(5):2236–55. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-022-02073-w>
70. Freedland SJ, Davis M, Epstein AJ, Arondekar B, Ivanova JI. Real-world treatment patterns and overall survival among men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer (mCRPC) in the US Medicare population. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases* 2023 [Internet]. 2 de outubro de 2023 [citado 9 de novembro de 2023];1–7. Disponível em: <https://www.nature.com/articles/s41391-023-00725-8>
71. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil [Internet]. 2012 [citado 20 de janeiro de 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_analise_impacto.pdf

72. BRASIL. Ministério da Saúde. Contas do SUS na perspectiva da contabilidade internacional: Brasil, 2010-2014 / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz [Internet]. Brasília; 2018 [citado 16 de novembro de 2022]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/contas_SUS_perspectiva_contabilidade_internacional_2010_2014.pdf
73. 1 Recommendations | Apalutamide with androgen deprivation therapy for treating high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer | Guidance | NICE.
74. 1 Recommendations | Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer | Guidance | NICE.
75. 1 Recommendations | Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer | Guidance | NICE.
76. Erleada for Castrate Resistant Prostate Cancer - Details | CADTH [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/erleada-castrate-resistant-prostate-cancer-details>
77. Darolutamide (Nubeqa) for Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer – Details | CADTH [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/darolutamide-nubeqa-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>
78. Xtandi for non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer – Details | CADTH [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/xtandi-non-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>
79. apalutamide (Erleada) [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/apalutamide-erleada-abbreviated-smc2579/>
80. darolutamide (Nubeqa) [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/darolutamide-nubeqa-full-smc2297/>
81. enzalutamide (Xtandi) [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enzalutamide-xtandi-full-smc2195/>
82. APALUTAMIDE: AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION.
83. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION NUBEQA (DAROLUTAMIDE) TABLET 1 NAME OF THE MEDICINE Darolutamide 2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION. [citado 12 de novembro de 2023]; Disponível em: www.tga.gov.au/reporting-problems.

84. AUSTRALIAN PRODUCT INFORMATION XTANDI[®] (ENZALUTAMIDE) SOFT CAPSULES 1 NAME OF THE MEDICINE Enzalutamide 2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.
85. 1 Recommendations | Abiraterone for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated | Guidance | NICE.
86. 1 Recommendations | Enzalutamide for treating metastatic hormone-relapsed prostate cancer before chemotherapy is indicated | Guidance | NICE.
87. Zytiga for Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Details | CADTH [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/zytiga-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>
88. Xtandi First Line mCRPC - Details | CADTH [Internet]. [citado 13 de fevereiro de 2024]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/xtandi-first-line-mcrpc-details>
89. abiraterone (Zytiga) [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abiraterone-zytiga-irp-87313/>
90. enzalutamide (Xtandi) [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enzalutamide-xtandi-irp-106615/>
91. Australian Product Information ZYTIGA[®] (abiraterone acetate) Tablets.
92. 1 Guidance | Abiraterone for castration-resistant metastatic prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen | Guidance | NICE.
93. 1 Guidance | Enzalutamide for metastatic hormone-relapsed prostate cancer previously treated with a docetaxel-containing regimen | Guidance | NICE.
94. Prostate Cancer | CADTH [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/prostate-cancer-0>
95. Xtandi for metastatic Castration Resistant Prostate Cancer - Details | CADTH [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/xtandi-metastatic-castration-resistant-prostate-cancer-details>
96. abiraterone (Zytiga) [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/abiraterone-zytiga-resubmission-76412/>
97. enzalutamide (Xtandi) [Internet]. [citado 12 de novembro de 2023]. Disponível em: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enzalutamide-xtandi-fullsubmission-91113/>

98. Higgin J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Handbook. 2021. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021).
99. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan—a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev*. dezembro de 2016;5(1):210.
100. ClinicalTrials.gov [Internet]. [citado 22 de junho de 2023]. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>
101. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: A critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ (Online)*. 2017;358:1–9.
102. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *The BMJ*. 2019;366:1–8.
103. Metelli S, Chaimani A. NMAstudio: a fully interactive web-application for producing and visualising network meta-analyses. Bern - Switzerland: SRSM Annual Meeting 2021; 2021.
104. Brignardello-Petersen R, Bonner A, Alexander PE, Siemieniuk RA, Furukawa TA, Rochweg B, et al. Advances in the GRADE approach to rate the certainty in estimates from a network meta-analysis. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 1º de janeiro de 2018 [citado 25 de junho de 2023];93:36–44. Disponível em: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435617310752/fulltext>
105. Puhan MA, Schünemann HJ, Murad MH, Li T, Brignardello-Petersen R, Singh JA, et al. A GRADE Working Group approach for rating the quality of treatment effect estimates from network meta-analysis. *BMJ [Internet]*. 24 de setembro de 2014 [citado 25 de junho de 2023];349. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/349/bmj.g5630>
106. Yepes-Nuñez JJ, Li SA, Guyatt G, Jack SM, Brozek JL, Beyene J, et al. Development of the summary of findings table for network meta-analysis. *J Clin Epidemiol [Internet]*. 1º de novembro de 2019 [citado 25 de junho de 2023];115:1–13. Disponível em: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435618303172/fulltext>

Lista de tabelas dos apêndices

Tabela A 1. <i>League table</i> para o desfecho sobrevida global para CPRCnm.	132
Tabela A 2. <i>League table</i> para o desfecho sobrevida livre de metástase para CPRCnm.	132
Tabela A 3. <i>League table</i> para o desfecho eventos adversos graves para CPRCnm.	132
Tabela A 4. <i>League table</i> para o desfecho tempo até progressão do PSA.	133
Tabela A 5. <i>League table</i> para o desfecho sobrevida global para CPRCm.....	134
Tabela A 6. <i>League table</i> para o desfecho de SLP-rad para CPRCm.	135
Tabela A 7. <i>League table</i> para o desfecho TPP para CPRCm.....	136
Tabela A 8. <i>League table</i> para o desfecho qualidade de vida (tempo de deterioração) para CPRCm.....	137
Tabela A 9. <i>League table</i> para o desfecho EA grau ≥ 3 para CPRCm.	138
Tabela A 10. <i>League table</i> para o desfecho sobrevida global para CPRCm virgens de quimioterapia.	139
Tabela A 11. <i>League table</i> para o desfecho de SLPr para CPRCm virgens de quimioterapia.	140
Tabela A 12. <i>League table</i> para o desfecho TPP para CPRCm virgens de quimioterapia.	141
Tabela A 13. <i>League table</i> para eventos adversos grau ≥ 3 para CPRCm virgens de quimioterapia.	142
Tabela A 14. <i>League table</i> para o desfecho sobrevida global para CPRCm com quimioterapia prévia.....	143
Tabela A 15. <i>League table</i> para o desfecho de SLPr para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.	143
Tabela A 16. <i>League table</i> para o desfecho TPP para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.	144
Tabela A 17. <i>League table</i> para eventos adversos grau ≥ 3 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.	144
Tabela A 18. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3 para CPRCnm (<i>market share</i> agressivo e considerando todos os custos em saúde).....	184
Tabela A 19. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 4 para CPRCnm (considerando <i>market share</i> agressivo e apenas custos das tecnologias).	185
Tabela A 20. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos 5 e 6 para CPRCnm.	186
Tabela A 21. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3 para CPRCm virgens de quimioterapia.	193
Tabela A 22. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 4 para CPRCm virgens de quimioterapia.	194
Tabela A 23. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos 5 e 6 para CPRCm virgens de quimioterapia.	195

Tabela A 24. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia (*market share* agressivo, considerando todos os custos diretos em saúde)..... 200

Tabela A 25. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 4 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia (*market share* agressivo, considerando apenas custos das tecnologias)..... 200

Relatório Preliminar

Lista de quadros dos apêndices

Quadro A 1. Estratégias de buscas.	115
Quadro A 2. Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e neste PTC, para indivíduos com adenocarcinoma de próstata não metastático resistente à castração.	122
Quadro A 3. Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e neste PTC, para indivíduos com adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração.	122
Quadro A 4. Caracterização dos ensaios clínicos incluídos de câncer de próstata resistente à castração e não metastático.....	124
Quadro A 5. Caracterização dos estudos incluídos de câncer de próstata resistente à castração e metastático.....	125
Quadro A 6. Definição de Sobrevida Livre de Progressão radiológica para cada estudo.	127
Quadro A 7. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 dos estudos que avaliaram CPRCnm.	146
Quadro A 8. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 dos estudos que avaliaram CPRCm.	147
Quadro A 9. Recursos e custos utilizados nas análises.....	149
Quadro A 10. Parâmetros utilizados para a comparação de apalutamida e placebo....	151
Quadro A 11. râmetros utilizados para a comparação de darolutamida e placebo.	152
Quadro A 12. Parâmetros utilizados para a comparação de enzalutamida e placebo..	153
Quadro A 13. Valores para estatística AIC/BIC.....	154
Quadro A 14. Parâmetros utilizados para a comparação de enzalutamida e placebo para CPRCm e virgens de quimioterapia.	155
Quadro A 15. Valores para estatística AIC/BIC para CPRCm e virgens de quimioterapia.	156
Quadro A 16. Parâmetros utilizados para a comparação de enzalutamida e placebo para CPRCm com quimioterapia prévia.....	157
Quadro A 17. Valores para estatística AIC/BIC para CPRCm e com quimioterapia prévia.	158

Lista de figuras dos apêndices

Figura A 1. Gráfico de floresta de sobrevida global mostrando as comparações com placebo.	129
Figura A 2. Gráfico de floresta de sobrevida livre de metástase mostrando as comparações com placebo.	130
Figura A 3. Gráfico de floresta de tempo até a progressão do PSA mostrando as comparações com placebo.	130
Figura A 4. Gráfico de floresta de eventos adversos graves mostrando as comparações com placebo.	131
Figura A 5. Diagrama para SLM e EA graves.	131
Figura A 6. Diagrama para tempo até a progressão do PSA.	133
Figura A 7. Diagrama para sobrevida global.	134
Figura A 8. Gráfico de floresta mostrando a comparação direta de enzalutamida com placebo para SLPr.	135
Figura A 9. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para câncer de próstata resistente à castração metastático independentemente do histórico de quimioterapia para o desfecho SLPr.	135
Figura A 10. Diagrama para tempo até a progressão do PSA para CPRCm.	136
Figura A 11. Diagrama para tempo de deterioração da qualidade de vida para CPRCm.	137
Figura A 12. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para CPRCm independentemente do histórico de quimioterapia para o desfecho evento adverso ≥ 3	138
Figura A 13. Sobrevida global CPRCm virgens de quimioterapia.	139
Figura A 14. Diagrama da meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão radiológica em pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.	140
Figura A 15. TPP para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.	141
Figura A 16. Evento adverso grau ≥ 3 para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.	142
Figura A 17. Sobrevida global, SLPr, TPP e evento adverso grau ≥ 3 para pacientes com CPRCm após quimioterapia.	143
Figura A 18. Gráfico de Floresta das comparações indiretas com placebo para SLPr.	145
Figura A 19. Curvas de extrapolação de SLM para apalutamida para CPRCnm.	159
Figura A 20. Curvas de extrapolação de SG para apalutamida para CPRCnm.	159
Figura A 21. AUC de apalutamida para CPRCnm.	160
Figura A 22. Curvas de extrapolação de SLM de darolutamida para CPRCnm.	160
Figura A 23. Curvas de extrapolação de SG de darolutamida para CPRCnm.	161
Figura A 24. AUC de darolutamida para CPRCnm.	161
Figura A 25. Curvas de extrapolação de SLM de enzalutamida para CPRCnm.	162
Figura A 26. Curvas de extrapolação de SG de enzalutamida para CPRCnm.	162
Figura A 27. AUC para enzalutamida para CPRCnm.	163

Figura A 28. Curvas de extrapolação de SLP de enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia.	163
Figura A 29. Curvas de extrapolação de SG de enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia.	164
Figura A 30. AUC de enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia.	164
Figura A 31. Curvas de extrapolação de SLP de abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia.	165
Figura A 32. Curvas de extrapolação de SG de abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia.	165
Figura A 33. AUC de abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia.	166
Figura A 34. Curvas de extrapolação de SLP de enzalutamida para CPRCm e com quimioterapia prévia.	167
Figura A 35. Curvas de extrapolação de SG de enzalutamida para CPRCm e com quimioterapia prévia.	167
Figura A 36. AUC de enzalutamida para CPRCm e com quimioterapia prévia.	168
Figura A 37. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).	169
Figura A 38. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida - AV).	169
Figura A 39. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).	170
Figura A 40. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida – AV).	170
Figura A 41. Diagrama de tornado de apatutamida para CPRCnm (desfecho: QALY ganho).	171
Figura A 42. Diagrama de tornado de darolutamida para CPRCnm (desfecho: QALY ganho).	171
Figura A 43. Diagrama de tornado de enzalutamida para CPRCnm (desfecho: QALY ganho).	172
Figura A 44. Diagrama de tornado de apatutamida para CPRCnm (desfecho: AV ganho).	172
Figura A 45. Diagrama de tornado de darolutamida para CPRCnm (desfecho: AV ganho).	173
Figura A 46. Diagrama de tornado de enzalutamida para CPRCnm (desfecho: AV ganho).	173
Figura A 47. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).	174
Figura A 48. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: anos de vida - AV).	174
Figura A 49. Curva de aceitabilidade para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).	175

Figura A 50. Curva de aceitabilidade para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: anos de vida – AV).....	175
Figura A 51. Diagrama de torna para enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: QALY ganho).....	176
Figura A 52. Diagrama de torna para abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: QALY ganho).....	176
Figura A 53. Diagrama de torna para enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: AV ganho).....	177
Figura A 54. Diagrama de torna para abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: AV ganho).....	178
Figura A 55. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).....	179
Figura A 56. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida - AV).....	180
Figura A 57. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).	180
Figura A 58. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida – AV).....	181
Figura A 59. Diagrama de tornado para enzalutamida para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: QALY ganho).....	181
Figura A 60. Diagrama de tornado para abiraterona para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: QALY ganho).....	182
Figura A 61. Diagrama de tornado para enzalutamida para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: AV ganho).....	182
Figura A 62. Diagrama de tornado para abiraterona para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: QALY ganho).....	183
Figura A 63. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 3, considerando <i>market share</i> agressivo e todos os custos diretos em saúde).	184
Figura A 64. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 4, considerando <i>market share</i> agressivo e apenas custos das tecnologias).	185
Figura A 65. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para apalutamida + TPA (cenário alternativo 1).	187
Figura A 66. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para apalutamida + TPA (cenário alternativo 2).	188
Figura A 67. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para darolutamida + TPA (cenário alternativo 1).	189
Figura A 68. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para darolutamida + TPA (cenário alternativo 2).	190
Figura A 69. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 1).	191

Figura A 70. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 2).	192
Figura A 71. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 3).	193
Figura A 72. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 4).	194
Figura A 73. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para abiraterona + TPA (cenário alternativo 1).	196
Figura A 74. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para abiraterona + TPA (cenário alternativo 2).	197
Figura A 75. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 1).	198
Figura A 76. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 2).	199
Figura A 77. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 1).	201
Figura A 78. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 2).	202

APÊNDICE 1 – Métodos da síntese de evidências clínicas

População

A população priorizada neste PTC é composta por:

- adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração (CPRCm) que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica;
- adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel;
- adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração (CPRCnm).

Em reunião de priorização realizada em outubro de 2021 entre grupo gestor, grupo elaborador e médicos especialistas foi definida que a população corresponderia a todos os pacientes que poderiam ser atendidos ao considerar todas as indicações descritas na bula do medicamento enzalutamida. Sendo assim, um segundo relatório avaliando adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração foi conduzido em paralelo.

Intervenção

As intervenções avaliadas neste PTC foram:

- Abiraterona
- Apalutamida
- Darolutamida
- Enzalutamida 160mg (4 cápsulas de 40mg) combinada à TPA.

TPA poderia incluir degarelix 80mg/mês, goserrelina 3,6mg/mês, leuprorrelina 7,5mg/mês ou triptorrelina 3,75mg/mês. A dosagem de TPA pode aumentar proporcionalmente se utilizada bimensal, trimestral ou semestralmente.

Comparadores

Todas as tecnologias identificadas nos estudos foram consideradas comparadores, visando o melhor desempenho da rede, considerando recomendações da Colaboração Cochrane sobre conjunto de comparação e conjunto suplementar para meta-análises em rede (98). No entanto, foram considerados comparadores de interesse para a análise deste PTC as terapias com registro na Anvisa.

Atualmente, possuem registro na Anvisa as seguintes terapias, para as respectivas indicações:

- Abiraterona em combinação com prednisona ou prednisolona para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático, que não apresentam sintomas ou apresentam sintomas leves, após falha à TPA; ou tratamento de pacientes com câncer de próstata avançado metastático, que já receberam quimioterapia prévia com docetaxel;
- Cabazitaxel em associação com prednisona ou prednisolona no tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático resistente à castração, previamente tratados com um regime contendo docetaxel;
- Docetaxel em associação com prednisona ou prednisolona no tratamento de doentes com câncer de próstata metastático resistente à castração; e em combinação com TPA, com ou sem prednisona ou prednisolona, para o tratamento em pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível.

Desfechos

Em reunião de priorização de perguntas realizada entre grupo gestor, elaborador e especialistas foram priorizados os desfechos de sobrevida, qualidade de vida e segurança elencados pelos especialistas. A definição de cada um deles é apresentada a seguir:

Desfechos primários:

Sobrevida global: definida como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, seja a causa do óbito a própria doença e suas complicações ou outra causa qualquer, e é medida na população por intenção de tratar.

Sobrevida livre de metástase: definida como o tempo desde a randomização até a evidência confirmada de metástase à distância em exames de imagem ou morte por qualquer causa. Este desfecho foi avaliado somente para a pergunta de pesquisa 1.

Sobrevida livre de progressão radiológica (cintilografia + RECIST): considerado como uma medida definida pela ausência de progressão da doença conforme achados radiológicos. Este desfecho foi avaliado somente para a pergunta de pesquisa 2.

Tempo até a progressão do PSA: definido como o tempo desde a randomização até a data do primeiro valor de PSA (do inglês *prostate-specific antigen*) demonstrando progressão (aumento de 25% ou mais, e um aumento absoluto de 2 ng/mL acima da linha de base).

Desfechos secundários:

Qualidade de vida: considerada como uma medida definida pelo paciente utilizando a definição de saúde da Organização Mundial da Saúde (OMS), considerando níveis de satisfação física, mental e social com o tratamento, bem como seu resultado.

Eventos adversos graves: número de pacientes com ocorrência de ao menos um evento adverso grau ≥ 3 .

Apesar das definições supracitadas, os estudos podem diferir ou não reportar os conceitos e métodos de avaliação dos desfechos, de forma que as definições dos desfechos não foram consideradas como critérios de elegibilidade, mas sim discutidas quanto à potencial heterogeneidade.

Tipos de estudo

Foram considerados para inclusão revisões sistemáticas atualizadas, sendo definidas como aquelas que continham todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) que contemplavam a população. Não havendo revisões sistemáticas atualizadas, os ECR foram identificados e sintetizados no presente PTC.

Critérios de elegibilidade

Os critérios de inclusão dizem respeito às perguntas de pesquisa e acrônimo PICOS (descritos em detalhes no tópico 5.1), enquanto os critérios para exclusão foram:

- Estudos publicados em caracteres não romanos (p.ex. chinês, japonês, russo etc.);
- Resumos ou pôsteres de congresso sem publicação final;
- Artigos em *preprint* (sem processo de revisão por pares);
- Estudos que comparavam dados entre dois ou mais estudos independentes (*pool analysis*, *MAIC* e *ITC*);
- Protocolos de estudos sem publicação final;
- Estudos incompletos, em andamento ou sem resultados passíveis de análise;
- Revisões sistemáticas com restrição do ano de publicação;
- Revisões sistemáticas desatualizadas: aquelas que excluem algum estudo de interesse, identificados em outras revisões sistemáticas.

Fontes de informações e estratégias de busca

Foi realizada uma busca em abril de 2023 nas seguintes plataformas: PubMed, EMBASE, CENTRAL *Cochrane* e LILACS, sem restrição quanto ao idioma dos registros. Os descritores foram combinados com os operadores booleanos AND ou OR, sempre que necessário, e adaptados às particularidades de cada base de dados. O Quadro a seguir detalha as estratégias de busca efetuadas em cada plataforma:

Quadro A 1. Estratégias de buscas.

Plataformas de busca	Estratégia de busca
PubMed	<pre> ((((((((((((((((("Prostatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Prostatic Neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Neoplasms"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasm, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasms, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Neoplasm, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Prostatic Neoplasm"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Cancer"[Title/Abstract])) OR ("Cancer, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Cancers, Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Prostate Cancers"[Title/Abstract])) OR ("Cancer of the Prostate"[Title/Abstract])) OR ("Prostatic Cancer"[Title/Abstract])) OR ("Cancer, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Cancers, Prostatic"[Title/Abstract])) OR ("Prostatic Cancers"[Title/Abstract])) OR ("Cancer of Prostate"[Title/Abstract])) OR ("prostate adenocarcinoma"[Title/Abstract])) AND (("enzalutamide" [Supplementary Concept]) OR (enzalutamide[Title/Abstract]) OR (Xtandi[Title/Abstract]) OR ((darolutamide [Supplementary Concept]) OR (darolutamide[Title/Abstract]) OR (Nubeqa[Title/Abstract])) OR ((apalutamide [Supplementary Concept]) OR (apalutamide[Title/Abstract]) OR (Erleada[Title/Abstract])) OR ((abiraterone [Supplementary Concept]) OR (abiraterone [Title/Abstract]) OR (Zytiga[Title/Abstract]) OR ("Abiraterone Acetate"[MeSH Terms])) </pre>
EMBASE	<pre> ('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer' OR 'prostate adenocarcinoma'/exp OR 'prostate adenocarcinoma' OR 'prostat* adenocarcinoma':ab,ti OR 'prostat* neoplasm*':ab,ti OR 'neoplasm*, prostat*':ab,ti OR 'cance*', prostat*':ab,ti OR 'cancer of the prostat*':ab,ti) AND ('enzalutamide'/exp OR 'enzalutamide':ab,ti OR xtandi:ab,ti) OR ('apalutamide'/exp OR 'apalutamide':ab,ti OR erleada:ab,ti) OR ('darolutamide'/exp OR 'darolutamide':ab,ti OR nubeqa:ab,ti) OR ('abiraterone'/exp OR 'abiraterone acetate'/exp OR 'abiraterone':ab,ti OR zytiga:ab,ti) AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim) </pre>
CENTRAL <i>Cochrane</i>	<pre> #1 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees #2 "prostatic neoplasms" #3 "Cancer of Prostate" #4 "Cancer of the Prostate" #5 #1 OR #2 OR #3 OR #4 #6 enzalutamide #7 Xtandi #8 apalutamide #9 erleada #10 darolutamide #11 nubeqa </pre>

	#12 abiraterone #13 zytiga #14 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13#15 #5 AND #14
LILACS	(mh:(Prostatic Neoplasms)) OR ("Cancer of Prostate") OR ("Cancer of the Prostate") OR ("Cancer, Prosta\$") OR ("Cancers, Prosta\$") OR ("Neoplasm, Prosta\$") OR ("Neoplasms, Prosta\$") OR ("Prostate Canc\$") OR ("Prostate Neoplas\$") OR ("Prostatic Canc\$") OR ("Prostatic Neoplas\$") AND (enzalutamide OR xtandi) OR (apalutamide OR erleada) OR (darolutamida OR nubeqa) OR (abiraterone OR zytiga)

Fonte: Elaboração própria. Legenda: LILACS: Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde.

Seleção dos estudos

Um avaliador realizou a seleção das revisões sistemáticas elegíveis, compreendendo as etapas de leitura de título e resumo (triagem) e leitura de texto completo (elegibilidade). A exclusão das referências duplicadas foi realizada utilizando o *software* Rayyan (99) e, posteriormente, de modo manual. A triagem dos estudos foi realizada utilizando o *software* Rayyan, enquanto a elegibilidade foi realizada utilizando planilha de Microsoft Office Excel®. Em caso de dúvidas, um segundo avaliador independente foi consultado.

Todos os ensaios clínicos randomizados (ECR) incluídos em todas as revisões sistemáticas foram identificados e lidos na íntegra. Após a seleção dos ECR elegíveis, as revisões sistemáticas consideradas atualizadas (contemplando todos os ECR de interesse) foram avaliadas quanto à qualidade metodológica e se consideradas de alta qualidade, seus resultados foram sintetizados e analisados neste PTC. Entretanto, como nenhuma revisão sistemática foi considerada elegível principalmente pelo critério de atualização, este PTC foi conduzido considerando os ECR identificados a partir de todas as revisões sistemáticas.

Buscas manuais nas listas de referências dos estudos incluídos também foram realizadas para capturar potenciais estudos não encontrados pelas bases de dados. Além disso, os registros no *Clinical Trials* (100) foram identificados e todas as publicações citadas foram verificadas e incluídas neste PTC, se cumpriram os critérios de elegibilidade.

Extração dos dados

A extração dos dados foi realizada em planilhas do Microsoft Office Excel®, por um único avaliador com checagem de um segundo. Foram extraídas as seguintes informações:

i) Características dos estudos e intervenção: número no ClinicalTrials (NCT); acrônimo de identificação; fase do ECR; país de realização; descrição da população

incluída; alternativas comparadas e suas respectivas posologias; uso concomitante de TPA; desfechos reportados.

ii) Características dos participantes: número de participantes por alternativa comparada; idade; nível sérico de PSA; *gleason score*; e ECOG.

iii) Desfechos e resultados: definição e *time-point* de avaliação do desfecho e resultados por alternativa para cada desfecho. Para desfechos contínuos (i.e., qualidade de vida): média, desvio-padrão (DP) ou intervalo de confiança (IC) e p-valor; e para desfechos dicotômicos (i.e., sobrevida global, sobrevida livre de metástase, sobrevida livre de progressão radiológica e pacientes com evento adverso grave): n com evento, n com a alternativa (população ITT ou por protocolo [PP], a depender do desfecho reportado), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR), risco relativo (RR), IC ou p-valor. Para obtenção desses parâmetros, em alguns casos, foi necessário recorrer a cálculos, imputações e deduções sendo que os valores foram calculados ou imputados, usando métodos recomendados no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (98) sempre que possível.

Análise do risco de viés e qualidade metodológica

Para a avaliação da qualidade metodológica das revisões sistemáticas seria utilizada a ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR2) (101), composta por 16 itens que avaliam o cumprimento de atributos metodológicos para esse tipo de estudo. A confiança nos resultados é graduada como: alta, moderada, baixa ou criticamente baixa.

Para a avaliação do risco de viés dos ensaios clínicos randomizados foi utilizada a ferramenta *Risk of Bias* (ROB 2.0) (102) para cada desfecho e os resultados foram graduados como baixo, algumas preocupações ou alto risco de viés. Os motivos para julgamento de alto risco de viés foram explicitados.

Síntese e análise de dados

Tabelas contendo o resumo das principais características dos estudos e participantes incluídos e uma descrição narrativa dos principais resultados encontrados com estatística descritiva (frequência absoluta e relativa, média e desvio padrão [DP] ou mediana e intervalo interquartil [IIQ]) foram elaboradas para sintetizar as evidências. Resultados individuais foram reportados para todos os desfechos extraídos. Para síntese dos dados, meta-análises indiretas foram conduzidas após a avaliação de homogeneidade que foi realizada por meio da comparação do acrônimo PICO de cada estudo (critérios de inclusão e exclusão da população, definições de subpopulações, intervenção e controles e definições dos desfechos). Sendo identificadas discrepâncias importantes, elas foram discutidas como potenciais limitações das meta-análises.

Os resultados foram agrupados por desfecho, fazendo destaque às alternativas comparadas e população. Para avaliação da heterogeneidade, métodos informais foram utilizados considerando inspeção visual de tabelas de características e resultados e potenciais modificadores (tempo de seguimento, idade, ECOG e *gleason score*).

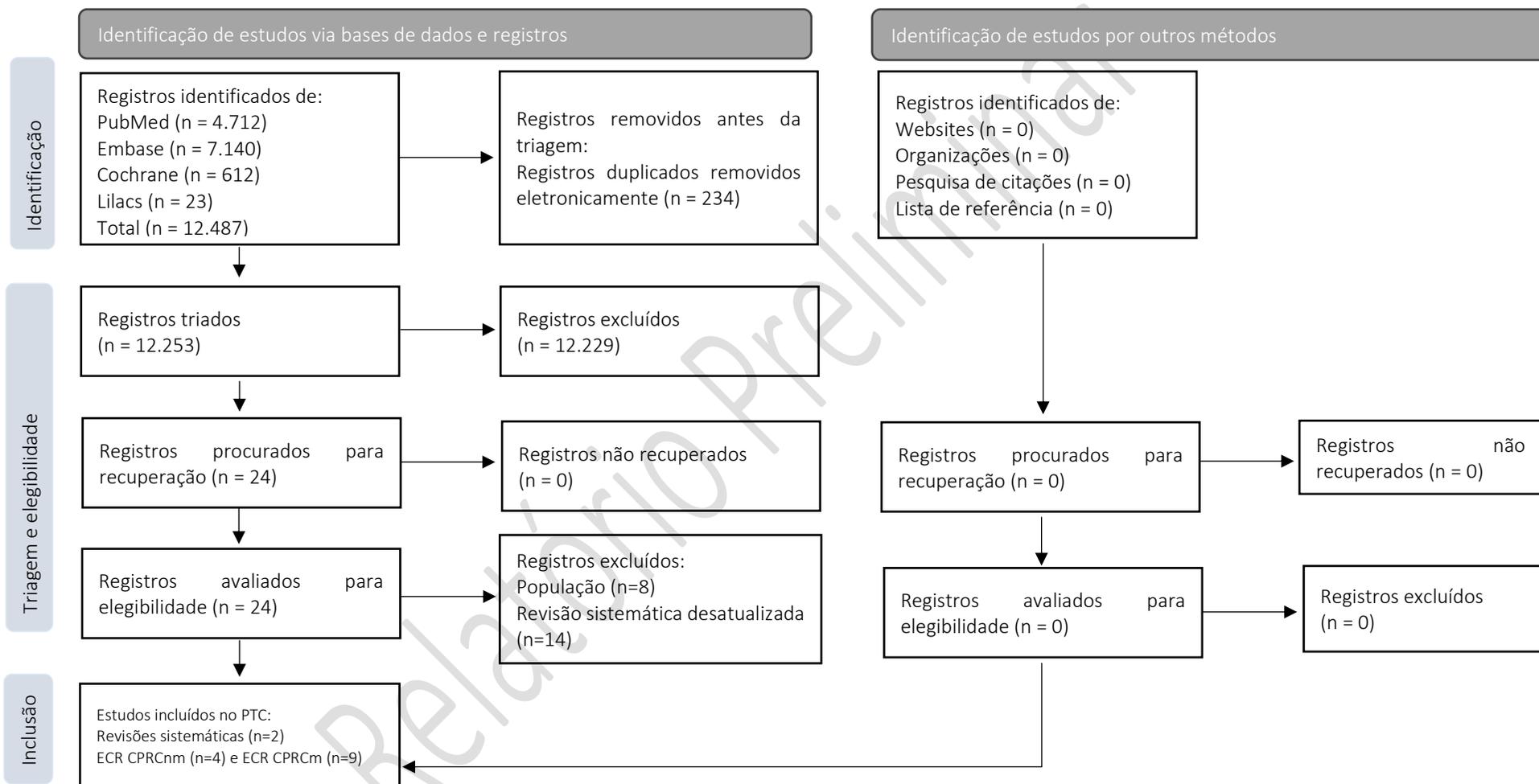
Meta-análises indiretas foram conduzidas no web aplicativo NMAstudio (103), considerando abordagem frequentista. Desfechos binários de sobrevida (HR: *hazard ratio*) foram sumarizados e transformados em estimativa de efeito e respectivo erro-padrão, enquanto desfechos binários de eventos adversos foram sumarizados em número de pacientes em relação à população do estudo. Não foi possível avaliar a inconsistência entre as evidências geradas por comparações diretas e indiretas, uma vez que a meta-análise não gerou um *loop*. Análises de subgrupo ou de sensibilidade não foram previstas, uma vez que se esperavam poucos estudos por meta-análise e a retirada de estudos impactaria em desconexão das redes. Resultados foram expressos segundo HR para desfechos de sobrevida, risco relativo (RR) para eventos adversos, com seus respectivos intervalos de confiança (IC) 95%.

Avaliação da qualidade da evidência

A qualidade geral do conjunto das evidências foi avaliada utilizando a abordagem GRADE para resultados provenientes de meta-análises em rede, conforme recomendado pelo GRADE *Working Group* (104–106).

Os desfechos primários priorizados na reunião de escopo, que foram considerados relevantes para paciente e/ou gestores, foram graduados em alta, moderada, baixa e muito baixa qualidade da evidência, considerando os critérios de rebaixamento da qualidade (limitações metodológicas, evidência indireta, inconsistência, imprecisão de estimativa de efeito e risco de viés de publicação).

APÊNDICE 2 – Processo de seleção dos registros



Fluxograma de seleção dos estudos.

Fonte: Traduzido e preenchido de Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71. For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

APÊNDICE 3 – Justificativa para exclusão dos estudos

Justificativa para a exclusão dos estudos.

Autor/ Ano	Estudo	Justificativa
Chen, 2021	Comparison of Systemic Treatments for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer After Docetaxel Failure: A Systematic Review and Network Meta-analysis	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Chen, 2023	Comparative efficacy of second-generation androgen receptor inhibitors for treating prostate cancer: A systematic review and network meta-analysis.	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Fallara, 2022a	Androgen annihilation versus advanced androgen blockage as first line treatment for metastatic castration resistant prostate cancer: A systematic review and meta-analysis.	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Fallara, 2022b	Chemotherapy and advanced androgen blockage, alone or combined, for metastatic hormone-sensitive prostate cancer a systematic review and meta-analysis.	População (Câncer de próstata sensível à castração)
Ingrosso, 2022	A systematic review and meta-analysis on non-metastatic castration resistant prostate cancer: The radiation oncologist's perspective.	Sem acesso na integra
Kortbeek, 2022	PARP inhibitors in metastatic prostate cancer: a systematic review	Sem acesso na integra / idioma
Kumar, 2022	Combination therapy in metastatic castration sensitive prostate cancer: A Systematic review and network meta-analysis	População (Câncer de próstata sensível à castração)
Magi, 2021	A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials With Novel Hormonal Therapies for Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: An Update From Mature Overall Survival Data	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Mandel, 2023	Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis.	População (Câncer de próstata sensível à castração)
Menges, 2022	Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment.	População (Câncer de próstata sensível à castração)
Mori, 2022	Systemic therapies for metastatic hormone-sensitive prostate cancer: network meta-analysis.	População (Câncer de próstata sensível à castração)
Mulati, 2021	Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Murazov, 2022	Efficacy of novel androgen axis inhibitors for the treatment of hormone-sensitive prostate cancer in patients with visceral metastases: a systematic review and meta-analysis	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Ramos-Esquivel, 2023	A systematic review and meta-analysis on overall survival, failure-free survival and safety outcomes in patients with metastatic hormone-sensitive prostate cancer treated with new anti-androgens.	População (Câncer de próstata sensível à castração)

Riaz, 2023	First-line Systemic Treatment Options for Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: A Living Systematic Review and Network Meta-analysis.	Sem acesso na íntegra
Rizzo, 2022	A meta-analysis on overall survival and safety outcomes in patients with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer treated with novel hormonal agents.	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Rodriguez-Vida, 2022	Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Salgado, 2022	Evaluation of maintenance of the common androgen deprivation therapy with the new antiandrogen therapy in patients with castration-resistant prostate cancer: a systematic review.	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Ternov, 2021	Quality of life in men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with enzalutamide or abiraterone: a systematic review and meta-analysis.	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Wei, 2021	Efficacy and Safety of Abiraterone Acetate and Enzalutamide for the Treatment of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Wenzel, 2022^a	Overall survival and adverse events after treatment with darolutamide vs. apalutamide vs. enzalutamide for high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review and network meta-analysis	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Wenzel, 2022^b	Overall Survival After Systemic Treatment in High-volume Versus Low-volume Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review and Network Meta-analysis	População (Câncer de próstata sensível à castração)
Wu, 2021	Evaluation of the Efficacy of PARP Inhibitors in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Xiong, 2022	Association of Novel Androgen Receptor Axis-Targeted Therapies With Diarrhea in Patients With Prostate Cancer: A Bayesian Network Analysis	Revisão Sistemática desatualizada (ausência de estudo de interesse)
Yanagisawa, 2022	Androgen Receptor Signaling Inhibitors in Addition to Docetaxel with Androgen Deprivation Therapy for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.	População (Câncer de próstata sensível à castração)

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 4 – Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e no PTC

Quadro A 2. Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e neste PTC, para indivíduos com adenocarcinoma de próstata não metastático resistente à castração.

Autor, ano	ARAMIS	PROSPER	SPARTAN	STRIVE
Cao, 2023	X	X	X	X
Chen, 2023	X	X	X	
Magi, 2021	X	X	X	
Mulati, 2021	X	X	X	
Rizzo, 2022	X	X	X	
Rodriguez-Vida, 2022	X	X	X	
Wenzel, 2022a	X	X	X	
Xiong, 2022	X	X	X	
Zhang, 2023	X	X	X	X

Fonte: elaboração própria. **Nota:** a primeira coluna diz respeito às revisões sistemáticas identificadas para a população de interesse, enquanto na primeira linha estão os ECR identificados e incluídos neste PTC.

Quadro A 3. Estudos primários incluídos nas revisões sistemáticas e neste PTC, para indivíduos com adenocarcinoma de próstata metastático resistente à castração.

Autor, ano	Cao, 2023	Chen, 2021	Chen, 2023	Fallara, 2022	Ternov, 2021	Wei, 2021	Wu, 2021	Xiong, 2022	Zhang, 2023
Sun, 2016		X						X	
Ye, 2017	X							X	
ACIS				X					
AFFIRM	X	X	X					X	
COU-AA-301	X	X				X		X	
COU-AA-302	X			X	X	X		X	
PREVAIL	X		X	X	X	X		X	X
STRIVE	X								X
Pu, 2022									X

Fonte: elaboração própria. **Nota:** a primeira linha diz respeito às revisões sistemáticas identificadas para a população de interesse, enquanto na primeira coluna estão os ECR identificados e incluídos neste PTC.

APÊNDICE 5 – Qualidade metodológica das revisões sistemáticas

A revisão sistemática de Cao et al, 2023 apresentou qualidade baixa, enquanto a de Zhang et al, 2023 apresentou qualidade criticamente baixa, sendo penalizadas no seguintes domínios e motivos: Q3 – os autores de ambas as revisões não relataram o motivo da escolha de ECR somente; Q4 – os autores de ambas as revisões não realizaram busca manual ou nas listas de referência e literatura cinzenta; Q7 – os autores de ambas as revisões não apresentaram lista de estudos excluídos; Q10 – os autores de ambas as revisões não relataram fontes de financiamento dos estudos incluídos; Q14 – Zhang *et al*, 2013 não discutiram o efeito da heterogeneidade dos resultados; Q15 – Zhang *et al*, 2013 não menciona se foi realizada uma investigação do viés de publicação.

Qualidade metodológicas das revisões sistemáticas elegíveis.

Autor, ano	Cao, 2023 (25)	Zhang, 2023 (26)
Q1	S	S
Q2	S	S
Q3	N	N
Q4	PS	PS
Q5	S	S
Q6	S	S
Q7	N	N
Q8	S	S
Q9	S	S
Q10	N	N
Q11	S/NA	S/NA
Q12	S	S
Q13	S	S
Q14	S	N
Q15	S	N
Q16	S	S
Qualidade	Baixa	Criticamente baixa

Fonte: elaboração própria. Legenda: N: não; NA: não se aplica; PS: parcialmente sim; S: sim.

APÊNDICE 6 – Características dos estudos incluídos

Quadro A 4. Caracterização dos ensaios clínicos incluídos de câncer de próstata resistente à castração e não metastático.

Estudo/ Acrônimo	NCT	Fase do ECR	País	População	Alternativas/ posologia	Uso concomitante de TPA	Desfechos reportados no estudo
ARAMIS (27,28)	NCT02200614	3	Multinacional	Homens com CPRCnm	DARO+TPA vs Placebo+TPA DARO (1.200mg/dia – dividido em duas doses de 600mg)	Sim	SLM SG Tempo para progressão da dor Tempo para primeiro evento ósseo sintomático Tempo para a primeira citotoxicidade da quimioterapia SLP Tempo para o primeiro procedimento invasivo relacionado ao câncer Tempo para início de terapia antineoplásica subsequente Tempo até progressão do PSA Resposta PSA Qualidade de vida
PROSPER (29–31)	NCT02003924	3	Multinacional	Homens com CPRCnm	ENZA+TPA vs Placebo+TPA ENZA (160mg/dia)	Sim	SLM Tempo para progressão do PSA Taxa de resposta PSA Tempo para início da terapia antineoplásica subsequente Qualidade de vida SG Segurança
SPARTAN (26,32–35)	NCT01946204	3	Multinacional	Homens com CPRCnm	APA+TPA vs Placebo+TPA	Sim	SLM Tempo para metástase SLP Tempo para progressão sintomática

					APA (240mg/dia)		SG Tempo até início da quimioterapia citotóxica Tempo até progressão do PSA Taxa de resposta PSA Segunda SLP
STRIVE (36,37)	NCT01664923	2	EUA	Homens com CPRCm ou CPRCnm	ENZA+TPA vs BICA+TPA ENZA (160mg/dia) BICA (50mg/dia)	Sim	SLP Tempo até progressão do PSA*

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *O estudo STRIVE incluiu população metastática e não metastática, separando os dados apenas para sobrevida livre de progressão. **Legenda:** APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não metastático; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; EUA: Estados Unidos; NCT: número no Clinical Trials; PLAC: placebo; SG: Sobrevida global; SLM: sobrevida livre de metástase; SLP: sobrevida livre de progressão; TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro A 5. Caracterização dos estudos incluídos de câncer de próstata resistente à castração e metastático.

Estudo/ Acrônimo	NCT	Fase do ECR	País	População	Alternativas/ posologia	Uso concomitante de TPA	Desfechos reportados no estudo
ACIS (38)	NCT02257736	3	Multinacional	Homens com CPRCm	APA+ABI+PRED+TPA vs PLAC+ABI+PRED+TPA APA (240 mg/dia) ABI (1.000 mg/dia) PRED (5 mg 2x/dia)	Sim	SLP radiológica SG Tempo até quimioterapia Tempo até opioide Tempo até progressão da dor Tempo até progressão do PSA Qualidade de vida FACT-P
AFFIRM (39)	NCT00974311	3	Multinacional	Homens com CPRCm*	ENZA+TPA vs PLAC+TPA ENZA (160 mg/dia)	Sim	SG Tempo até progressão do PSA SLP radiológica Tempo até evento ósseo

COU-AA-301 (40)	NCT00638690	3	Multinacional	Homens com CPRCm	ABI+PRED+TPA vs PLAC+PRED+TPA ABI (1.000 mg/dia) PRED (5 mg 2x/dia)	Sim	SG Taxa de resposta no PSA Tempo até progressão do PSA SLP radiológica
COU-AA-302 (43-46)	NCT00887198	3	Austrália, EUA, Canadá e Eutora	Homens com CPRCm	ABI+PRED+TPA vs PLAC+PRED+TPA ABI (1.000 mg/dia) PRED (5 mg 2x/dia)	Sim	SG SLP radiológica Tempo até o uso da quimioterapia Tempo até o uso de opioide Tempo até progressão do PSA Tempo até deterioração ECOG Qualidade de vida (BPI-SF e FACT-P)
PREVAIL (47,48)	NCT01212991	3	Multinacional	Homens com CPRCm	ENZA+TPA vs PLAC+TPA ENZA (160 mg/dia)	Sim	SG Tempo até progressão do PSA SLP radiológica Tempo até evento ósseo Tempo até quimioterapia
Pu, 2022 (49)	NCT02294461	3	China, Coreia do Sul, Taiwan, Hong Kong	Homens com CPRCm*	ENZA+TPA vs PLAC+TPA ENZA (160 mg/dia)	Sim	Tempo até progressão do PSA SG SLP radiológica Tempo até primeiro evento ósseo Tempo até quimioterapia Evento ósseo Qualidade de vida (FACT-P, EQ-5De BPI-SF)
STRIVE (36)	NCT01664923	2	EUA	Homens com CPRCm ou CPRCnm	ENZA+TPA vs BICA+TPA ENZA (160mg/dia) BICA (50mg/dia)	Sim	SLP Tempo até progressão do PSA*
Sun, 2016 (50)	NCT01695135	3	China	Homens com CPRCm	ABI+PRED+TPA vs PLAC+PRED+TPA	Sim	Tempo até progressão do PSA SG Taxa de resposta do PSA

					ABI (1.000 mg/dia) PRED (5 mg 2x/dia)		Taxa de resposta objetiva RECIST Alívio da dor Qualidade de vida (FACT-P) e fadiga (BFI)
Ye, 2017 (51)	NCT01591122	3	China, Malásia, Tailândia e Rússia	Homens com CPRCm	ABI+PRED+TPA vs PLAC+PRED+TPA ABI (1.000 mg/dia) PRED (5 mg 2x/dia)	Sim	Tempo até progressão do PSA Taxa de resposta do PSA Taxa de resposta objetiva Tempo até a quimioterapia Progressão da dor Qualidade de vida (FACT-P) e ECOG

Fonte: elaboração própria. **Nota:** *A maioria dos pacientes era metastático. **O estudo STRIVE incluiu população metastática e não metastática, separando os dados apenas para sobrevida livre de progressão. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não metastático; DARO: darolutamida; ECR: ensaio clínico randomizado; ENZA: enzalutamida; EUA: Estados Unidos; NCT: número no Clinical Trials; PLAC: placebo; PRED: prednisona ou prednisolona; SG: Sobrevida global; SLP: sobrevida livre de progressão; TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro A 6. Definição de Sobrevida Livre de Progressão radiológica para cada estudo.

Estudo/ Acrônimo	Sobrevida Livre de Progressão radiológica (SLPr)
ACIS (38)	Tempo desde a randomização até a ocorrência de um dos seguintes eventos: 1) progressão na cintilografia óssea se a) a primeira cintilografia óssea com ≥ 2 novas lesões em comparação com a linha de base em menos de 12 semanas a partir da randomização e foram confirmadas por uma segunda cintilografia óssea realizada ≥ 6 semanas depois, mostrando ≥ 2 novas lesões adicionais (um total de ≥ 4 novas lesões em comparação com a linha de base) , b) a primeira cintilografia óssea com ≥ 2 novas lesões em comparação com a linha de base foi observada em ≥ 12 semanas a partir da randomização e as novas lesões foram verificadas na próxima cintilografia óssea ≥ 6 semanas depois (um total de ≥ 2 novas lesões em comparação com a linha de base); 2) progressão de lesões de tecidos moles medidas por tomografia computadorizada ou ressonância magnética de acordo com o RECIST Versão 1.1.
AFFIRM (39)	Tempo desde a randomização até a primeira evidência objetiva de progressão radiográfica ou morte por qualquer causa. Os participantes foram avaliados quanto à progressão objetiva da doença em visitas agendadas regularmente. A progressão radiológica da doença foi definida pelo RECIST, 1.1 para doença de tecidos moles, ou o aparecimento de duas ou mais novas lesões ósseas na cintilografia óssea. A progressão na primeira reavaliação agendada na semana 13 exigiu um exame confirmatório 6 ou mais semanas depois.

COU-AA-301 (40–42)	Baseada em estudos de imagem de acordo com o RECIST modificado: o tamanho basal do linfonodo deve ser $\geq 2,0$ cm para ser considerado uma lesão-alvo; progressão nas cintilografias ósseas com ≥ 2 novas lesões não consistentes com a exacerbação do tumor, confirmada em uma segunda cintilografia ≥ 6 semanas depois que mostra ≥ 1 nova lesão adicional.
COU-AA-302 (43–46)	Tempo desde a randomização até a ocorrência de um dos seguintes: 1) progressão na cintilografia óssea se a) a primeira cintilografia óssea com ≥ 2 novas lesões em comparação com a linha de base em menos de 12 semanas a partir da randomização e foram confirmadas por uma segunda cintilografia óssea realizada ≥ 6 semanas depois, mostrando ≥ 2 novas lesões adicionais (um total de ≥ 4 novas lesões em comparação com a linha de base) , b) a primeira cintilografia óssea com ≥ 2 novas lesões em comparação com a linha de base foi observada em ≥ 12 semanas a partir da randomização e as novas lesões foram verificadas na próxima cintilografia óssea ≥ 6 semanas depois (um total de ≥ 2 novas lesões em comparação com a linha de base); 2) progressão das lesões de partes moles medida por tomografia computadorizada ou ressonância magnética; 3) morte por qualquer causa.
PREVAIL (47,48)	Tempo desde a randomização até a primeira evidência objetiva de progressão radiológica da doença avaliada por revisão radiológica central independente ou morte por qualquer causa dentro de 168 dias após a descontinuação do tratamento, o que ocorrer primeiro. A progressão radiológica da doença foi avaliada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética e cintilografia óssea com radionuclídeos em visitas agendadas regularmente. A progressão radiológica da doença no osso exigiu um exame confirmatório, enquanto nos tecidos moles não exigiu um exame confirmatório para fins de análise. A progressão radiológica da doença foi avaliada por revisão radiológica central independente usando RECIST 1.1 para doenças de tecidos moles e diretrizes PCWG2 para doenças ósseas.
Pu, 2022 (49)	Tempo desde a randomização até o evento (mortes por qualquer causa e progressão radiológica da doença). A progressão radiológica da doença é definida por RECIST 1.1 para doenças de tecidos moles ou PCWG2 para lesões ósseas. A data de progressão radiológica foi a primeira data em que a definição de progressão foi alcançada, não confirmada.
STRIVE (36)	Tempo desde a randomização até a primeira evidência objetiva de progressão radiológica da doença ou morte no estudo e deveria ser avaliada para participantes com doença metastática no início do estudo. A progressão radiológica da doença óssea foi baseada nas diretrizes do PCWG2 definidas como pelo menos duas novas lesões na cintilografia óssea. A progressão radiológica da doença em tecidos moles na TC/RM baseou-se no RECIST 1.1. A tomografia computadorizada/ressonância magnética e a cintilografia óssea foram lidas localmente pelo mesmo radiologista (ou médico de medicina nuclear para interpretação da cintilografia óssea), sempre que possível.
Sun, 2016 (50)	Não avaliou o desfecho Sobrevida Livre de Progressão radiológica.
Ye, 2017 (51)	Não avaliou o desfecho Sobrevida Livre de Progressão radiológica.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** RECIST: Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos; RM: ressonância magnética; TC: tomografia computadorizada.

APÊNDICE 7 – Resultados detalhados das meta-análises diretas e indiretas

Câncer de próstata resistente à castração não metastático

Para o desfecho de sobrevida global, sobrevida livre e metástase e tempo até a progressão do PSA, todos os estudos demonstraram maior eficácia da terapia direcionada ao eixo do receptor androgênico, quando comparadas ao placebo.

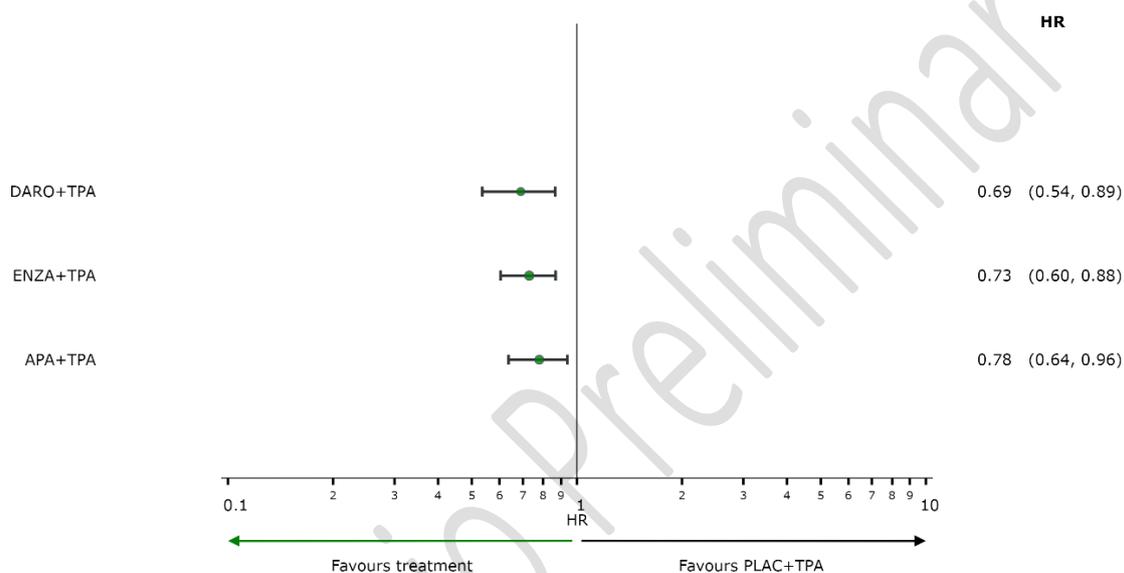


Figura A 1. Gráfico de floresta de sobrevida global mostrando as comparações com placebo.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

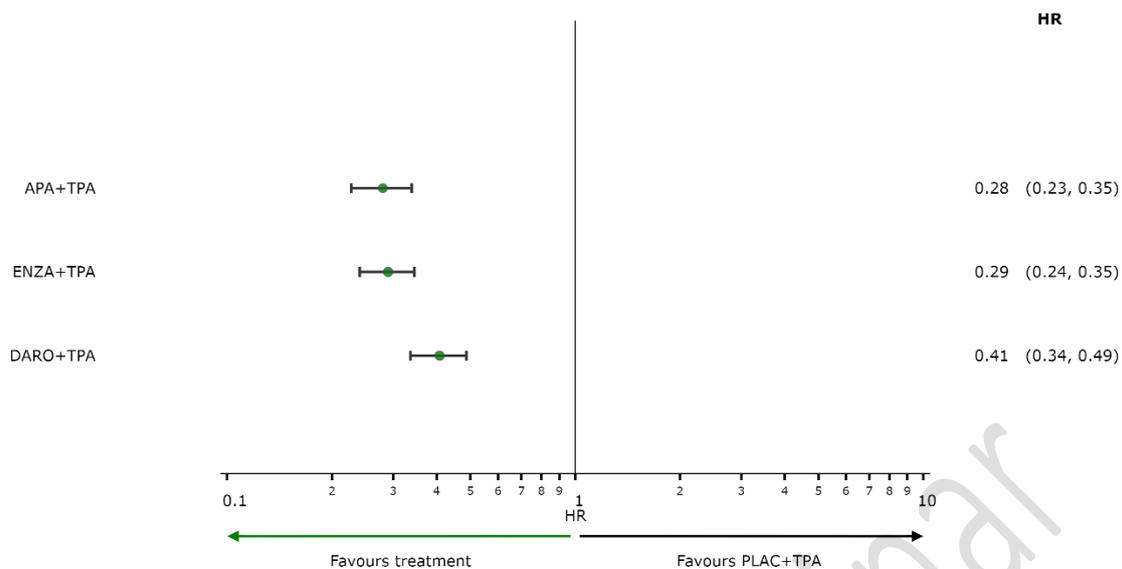


Figura A 2. Gráfico de floresta de sobrevida livre de metástase mostrando as comparações com placebo.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Vale ressaltar que a comparação de bicalutamida e placebo foi realizada de forma indireta, visto que o estudo primário compara diretamente bicalutamida e enzalutamida.

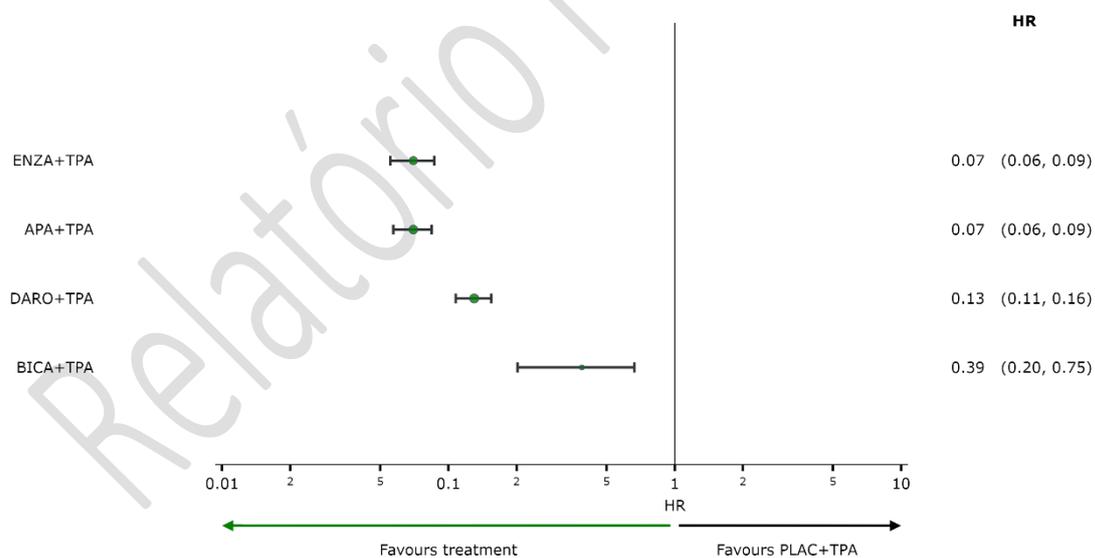


Figura A 3. Gráfico de floresta de tempo até a progressão do PSA mostrando as comparações com placebo.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

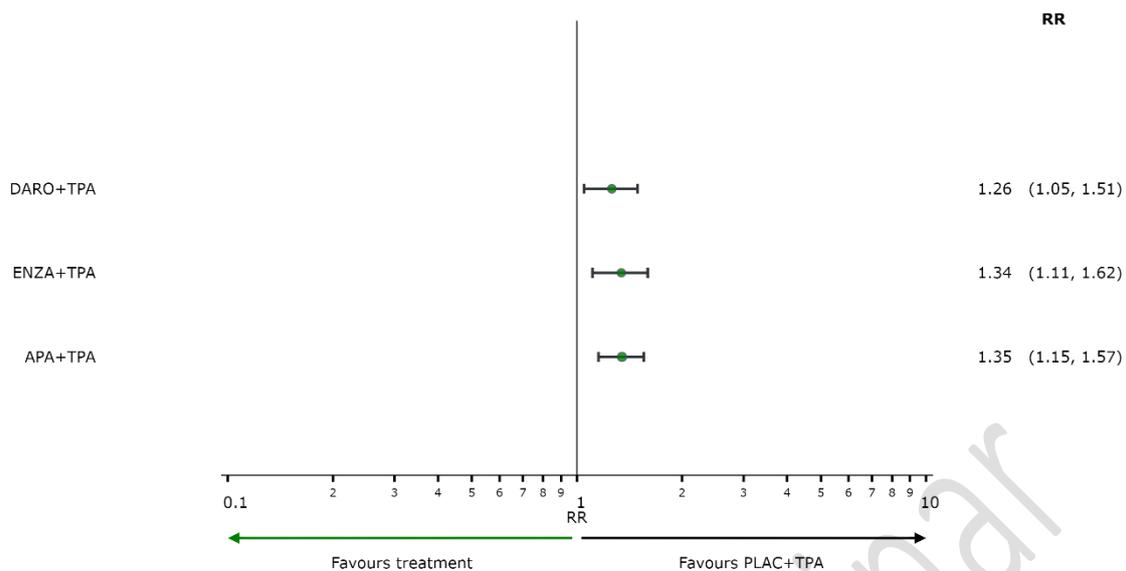


Figura A 4. Gráfico de floresta de eventos adversos graves mostrando as comparações com placebo.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Foram realizadas meta-análises indiretas de comparações de tratamento para câncer de próstata resistente à castração não metastático para os desfechos sobrevida global, sobrevida livre de metástase e eventos adversos graves, utilizando o diagrama a seguir:

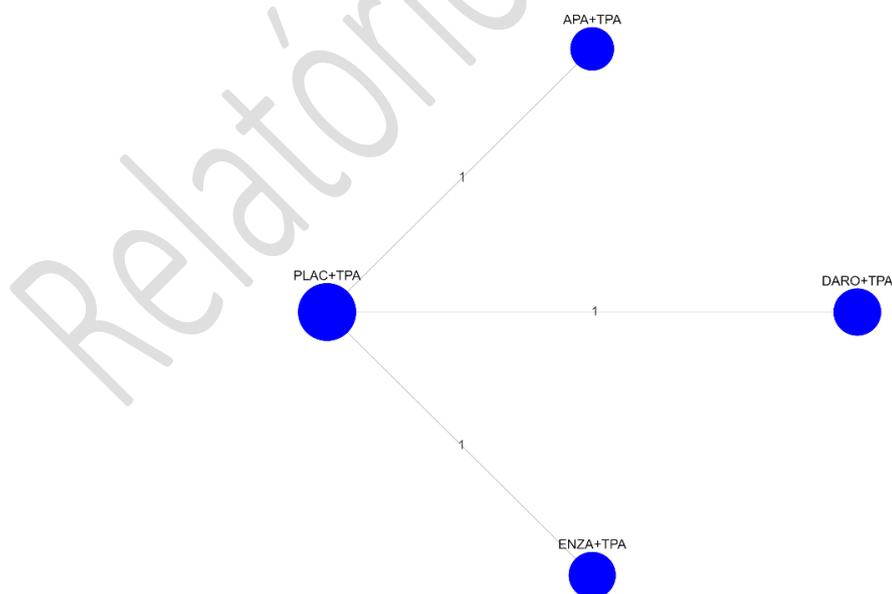


Figura A 5. Diagrama para SIm e EA graves.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 1. *League table* para o desfecho sobrevida global para CPRCnm.

Tratamento	P-score	Comparações			
APA+TPA	0,51	APA+TPA	-	-	0,78 (0,64-0,96)
DARO+TPA	0,80	1,13 (0,82-1,56)	DARO+TPA	-	0,69 (0,54-0,89)
ENZA+TPA	0,68	1,07 (0,81-1,41)	0,95 (0,69-1,30)	ENZA + TPA	0,73 (0,60-0,88)
PLAC+TPA	0,00	-	-	-	PLAC + TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** A leitura da tabela deve ser realizada da esquerda para a direita, sendo que, valores acima da linha transversal azul referem-se às comparações diretas e abaixo às comparações indiretas. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 2. *League table* para o desfecho sobrevida livre de metástase para CPRCnm.

Tratamento	P-score	Comparações			
APA+TPA	0,86	APA+TPA	-	-	0,28 (0,23 – 0,35)
DARO+TPA	0,34	0,69 (0,52 – 0,91)	DARO+TPA	-	0,41 (0,34 – 0,35)
ENZA+TPA	0,80	0,97 (0,73 -1,28)	1,41 (1,07 – 1,84)	ENZA + TPA	0,29 (0,24 – 0,35)
PLAC+TPA	0,00	-	-	-	PLAC + TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** A leitura da tabela deve ser realizada da esquerda para a direita, sendo que, valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 3. *League table* para o desfecho eventos adversos graves para CPRCnm.

Tratamento	P-score	Comparações			
APA+TPA	0,26	APA+TPA	-	-	1,35 (1,15 – 1,57)
DARO+TPA	0,46	1,07 (0,84 – 1,36)	DARO+TPA	-	1,26 (1,05 – 1,51)
ENZA+TPA	0,28	1,00 (0,79 – 1,28)	0,94 (0,72 – 1,22)	ENZA + TPA	1,34 (1,11 – 1,62)
PLAC+TPA	1,00	-	-	-	PLAC + TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** A leitura da tabela deve ser realizada da esquerda para a direita, sendo que, valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** APA: apalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Para o desfecho de tempo até a progressão do PSA, foram incluídos os resultados do estudo STRIVE e o diagrama da meta-análise indireta para este desfecho está representado a seguir:

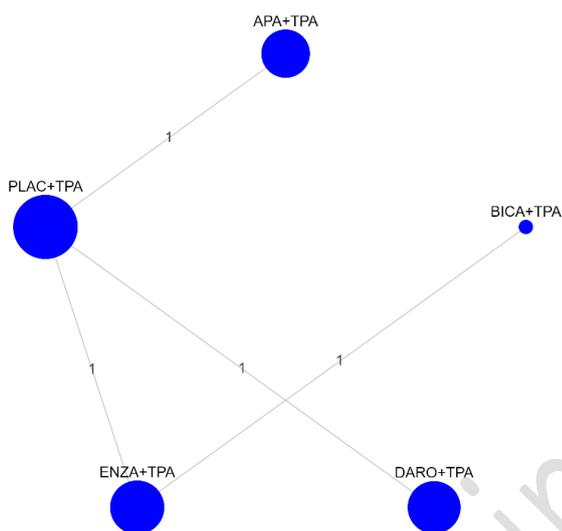


Figura A 6. Diagrama para tempo até a progressão do PSA.

Fonte: elaboração própria. Legenda: APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 4. League table para o desfecho tempo até progressão do PSA.

Tratamento	P-score	Comparações				
APA+TPA	0,87	APA+TPA	-	-	0,07 (0,06 – 0,09)	
BICA+TPA	0,25	0,18 (0,09 – 0,36)	BICA+TPA	-	5,56 (3,01 - 10,24)	
DARO+TPA	0,50	0,54 (0,41 – 0,71)	2,99 (1,51 – 5,91)	DARO+TPA	-	0,13 (0,11 – 0,16)
ENZA+TPA	0,87	1,00 (0,73 – 1,36)	-	1,86 (1,38 – 2,51)	ENZA + TPA	0,07 (0,06 – 0,09)
PLAC+TPA	0,00	-	0,39 (0,20 – 0,75)	-	-	PLAC + TPA

Fonte: elaboração própria. Nota: A leitura da tabela deve ser realizada da esquerda para a direita, sendo que, valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. Legenda: APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; DARO: darolutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Câncer de próstata resistente à castração metastático

Pacientes com CPRCm virgens e não virgens de quimioterapia (análise global)

Para o desfecho de sobrevida global sete estudos foram incluídos e o diagrama da meta-análise indireta para este desfecho está representado a seguir:

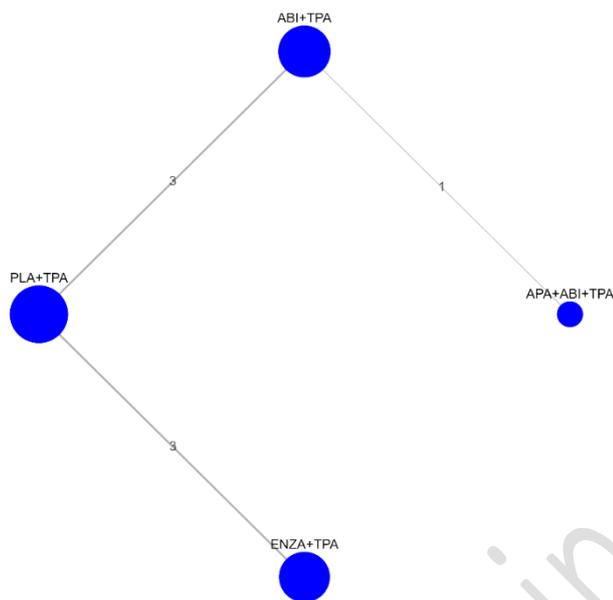


Figura A 7. Diagrama para sobrevida global.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; PLA: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 5. *League table* para o desfecho sobrevida global para CPRCm.

Tratamento	P-score	Comparações			
ABI+TPA	0,47	ABI+TPA	1,05 (0,90 – 1,23)	-	0,74 (0,65 – 0,83)
APA+ ABI+TPA	0,70	-	APA+ ABI+TPA	-	-
ENZA+TPA	0,83	1,09 (0,93 – 1,28)	1,04 (0,83 – 1,30)	ENZA+TPA	0,67 (0,60 – 0,75)
PLA+TPA	0,00	-	0,70 (0,57 – 0,85)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; PLA: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Sete estudos reportaram resultados para pacientes com CPRCm de sobrevida livre de progressão radiológica (SLPr), sendo que três apresentaram comparação direta entre enzalutamida e placebo.

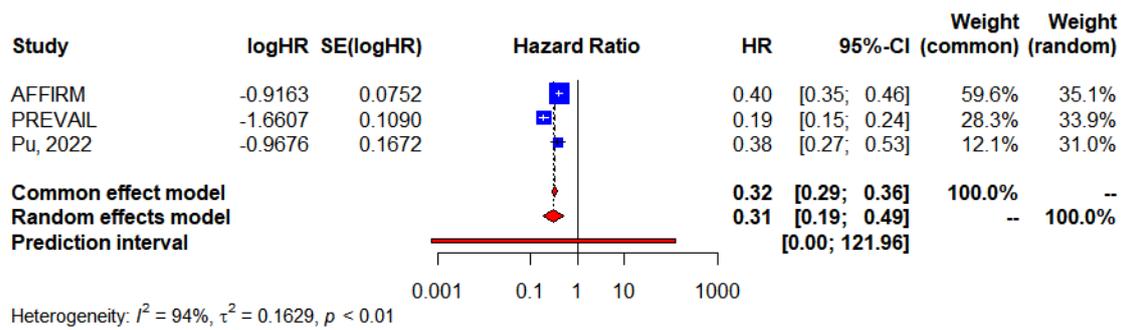


Figura A 8. Gráfico de floresta mostrando a comparação direta de enzalutamida com placebo para SLPr.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

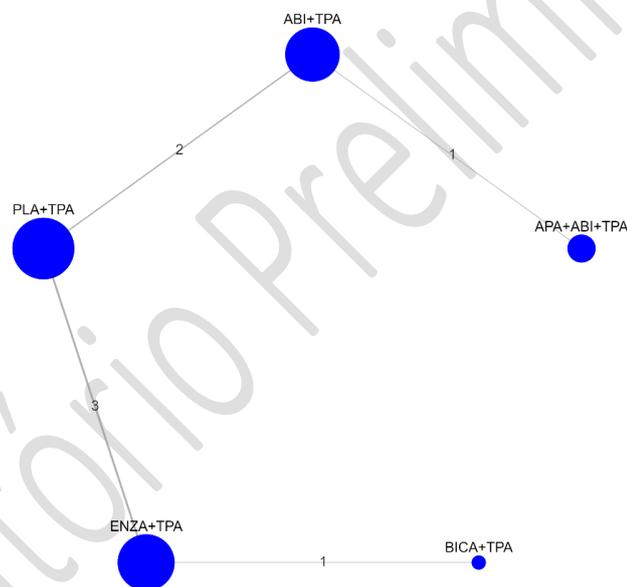


Figura A 9. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para câncer de próstata resistente à castração metastático independentemente do histórico de quimioterapia para o desfecho SLPr.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 6. *League table* para o desfecho de SLP-rad para CPRCm.

Tratamento	P-score	Comparações				
ABI+TPA	0,49	ABI+TPA	1,45 (0,76 – 2,77)	-	-	0,59 (0,38 – 0,93)
APA+ABI+TPA	0,76	-	APA+ABI+TPA	-	-	-
BICA+TPA	0,20	0,62 (0,24 – 1,62)	0,43 (0,13 – 1,36)	BICA+TPA	3,13 (1,47 – 6,66)	-

ENZA+TPA	0,93	1,94 (1,07 – 3,50)	1,34 (0,56 – 3,21)	-	ENZA+TPA	0,31 (0,21 – 0,45)
PLA+TPA	0,12	-	0,41 (0,19 – 0,90)	0,96 (0,41 – 2,23)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. Nota: Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. Legenda: ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Todos os nove estudos incluídos para pacientes com CPRCm reportaram resultados de tempo até a progressão do PSA (TPP) e o diagrama da meta-análise indireta para este desfecho está representado a seguir:

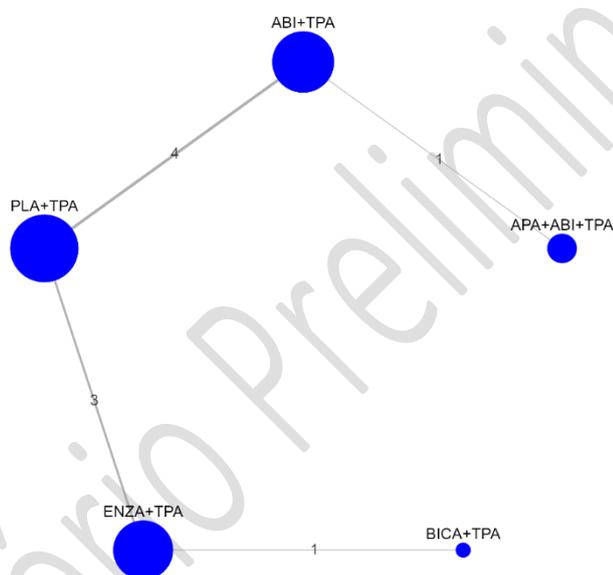


Figura A 10. Diagrama para tempo até a progressão do PSA para CPRCm.

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 7. League table para o desfecho TPP para CPRCm.

Tratamento	P-score	Comparações				
ABI+TPA	0,57	ABI+TPA	1,15 (0,68 – 1,94)	-	-	0,52 (0,39 – 0,69)
APA+ABI+TPA	0,68	-	APA+ABI+TPA	-	-	-
BICA+TPA	0,07	0,40 (0,19 – 0,86)	0,35 (0,14 – 0,88)	BICA+TPA	5,26 (2,80 – 9,89)	-
ENZA+TPA	0,99	2,11 (1,38 – 3,25)	1,84 (0,93 – 3,62)	-	ENZA+TPA	0,24 (0,18 – 0,33)
PLA+TPA	0,19	-	0,45 (0,25 – 0,82)	1,28 (0,63 – 2,60)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Quatro estudos reportaram resultados para tempo de deterioração da qualidade de vida pelo FACT-P e o diagrama da meta-análise indireta para este desfecho está representado a seguir:

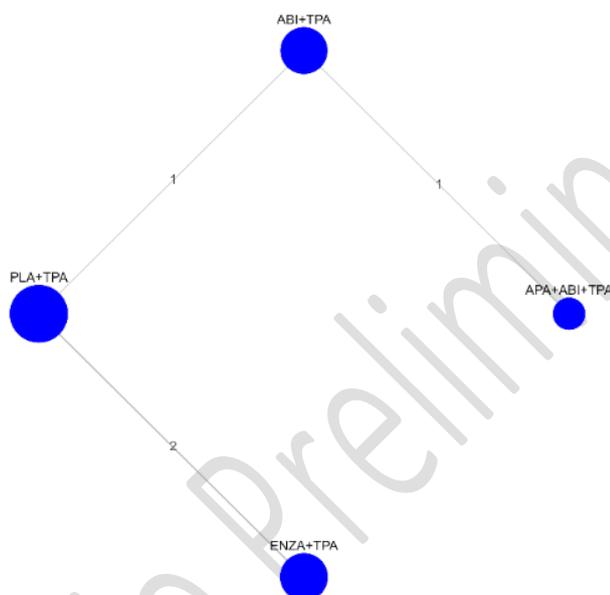


Figura A 11. Digrama para tempo de deterioração da qualidade de vida para CPRCm. **Fonte:** elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 8. *League table* para o desfecho qualidade de vida (tempo de deterioração) para CPRCm.

Tratamento	P-score	Comparações			
		ABI+TPA	APA+ABI+TPA	ENZA+TPA	PLA+TPA
ABI+TPA	0,69	0,86 (0,70-1,06)	-	-	0,78 (0,66-0,92)
APA+ABI+TPA	0,30	-	0,90 (0,69-1,18)	-	-
ENZA+TPA	0,92	1,22 (0,82-1,79)	1,41 (0,91-2,19)	0,64 (0,45-0,91)	-
PLA+TPA	0,08	-	-	-	0,90 (0,69-1,18)

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica.

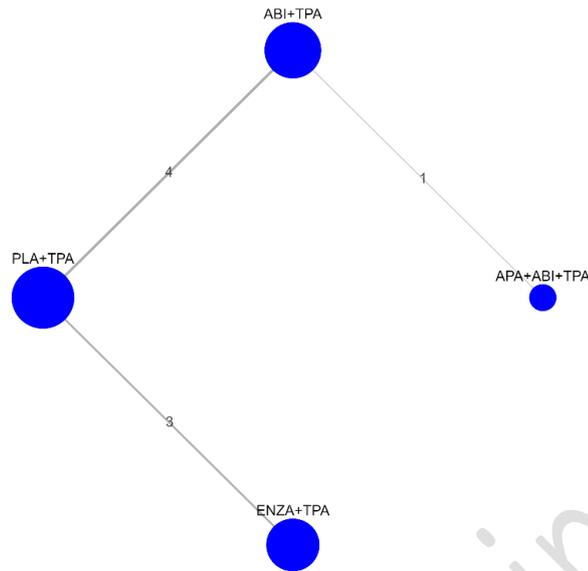


Figura A 12. Diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para CPRCm independentemente do histórico de quimioterapia para o desfecho evento adverso ≥ 3 .

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 9. *League table* para o desfecho EA grau ≥ 3 para CPRCm.

Tratamento	P-score	Comparações			
ABI+TPA	0,57	ABI+TPA	0,92 (0,56 – 1,54)	-	0,99 (0,75 – 1,31)
APA+ ABI+TPA	0,41	-	APA+ ABI+TPA	-	-
ENZA+TPA	0,48	0,97 (0,64 – 1,48)	1,05 (0,54 – 2,03)	ENZA+TPA	1,02 (0,75 – 1,39)
PLA+TPA	0,54	-	1,07 (0,60 – 1,92)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia (subanálises)

Para o desfecho de sobrevida global de pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia quatro estudos foram incluídos e o diagrama da meta-análise indireta para este desfecho está representado a seguir:

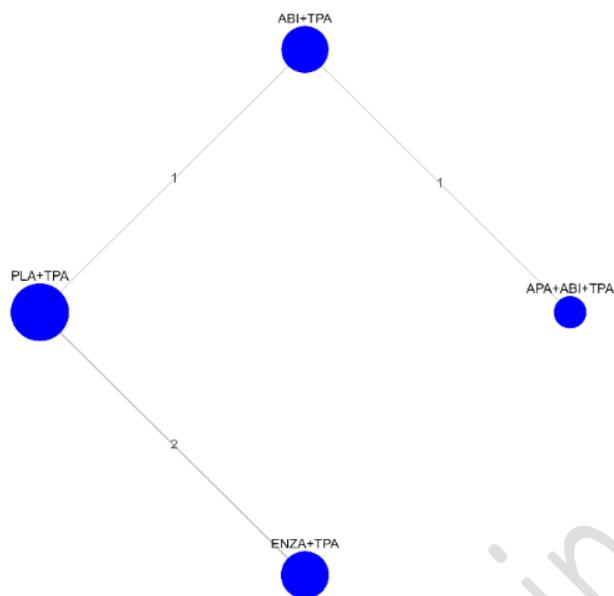


Figura A 13. Sobrevida global CPRCm virgens de quimioterapia.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 10. *League table* para o desfecho sobrevida global para CPRCm virgens de quimioterapia.

Tratamento	P-score	Comparações			
ABI+TPA	0,53	ABI+TPA	1,05 (0,90 – 1,23)	-	0,81 (0,70-0,93)
APA+ ABI+TPA	0,74	-	APA+ ABI+TPA	-	-
ENZA+TPA	0,73	1,06 (0,82 – 1,37)	1,01 (0,74 – 1,36)	ENZA+TPA	0,71 (0,61 – 0,82)
PLA+TPA	0,00	-	0,71 (0,55 – 0,93)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Quatro estudos reportaram resultados para sobrevida livre de progressão radiológica em pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia e o diagrama da meta-análise indireta para este desfecho está representado a seguir:

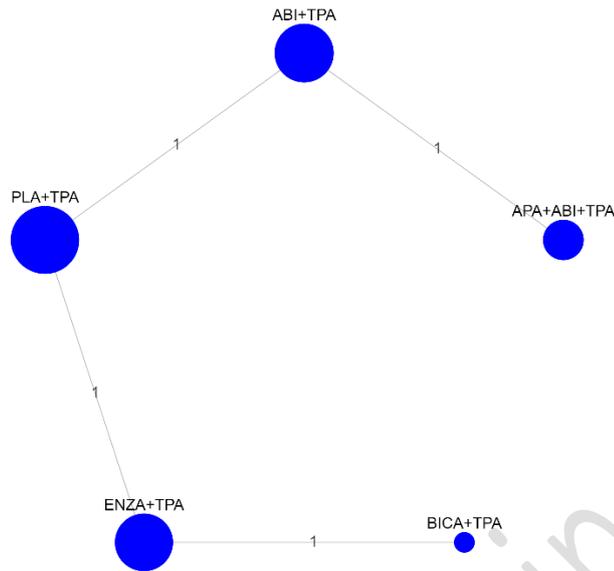


Figura A 14. Diagrama da meta-análise em rede para sobrevida livre de progressão radiológica em pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 11. *League table* para o desfecho de SLPr para CPRCm virgens de quimioterapia.

Tratamento	P-score	Comparações				
ABI+TPA	0,49	ABI+TPA	1,45 (0,57 – 3,70)	-	-	0,53 (0,45 – 0,62)
APA+ABI+TPA	0,72	-	APA+ABI+TPA	-	-	-
BICA+TPA	0,28	0,64 (0,14 – 2,97)	0,44 (0,14 – 2,97)	BICA+TPA	3,13 (1,13 – 8,64)	-
ENZA+TPA	0,88	2,00 (0,63 – 6,33)	1,38 (0,31 – 6,09)	-	ENZA+TPA	0,27 (0,13 – 0,52)
PLA+TPA	0,14	-	0,37 (0,10 – 1,37)	0,83 (0,24 – 2,82)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Seis estudos reportaram resultados de TPP para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia e o diagrama da meta-análise indireta para este desfecho está representado a seguir:

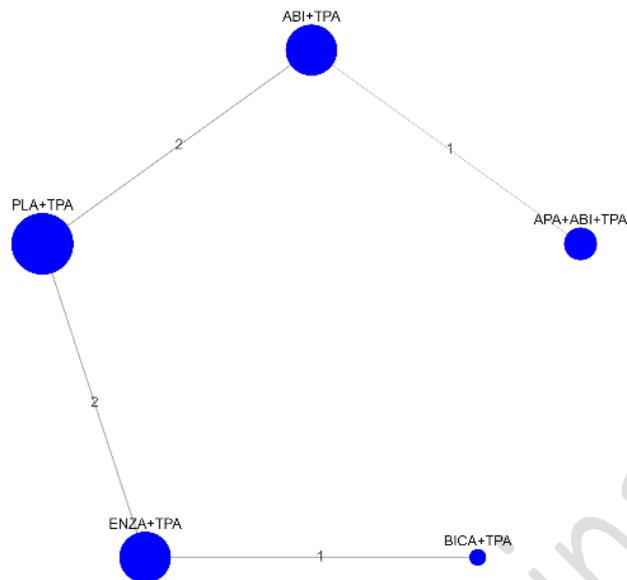


Figura A 15. TPP para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 12. *League table* para o desfecho TPP para CPRCm virgens de quimioterapia.

Tratamento	P-score	Comparações				
ABI+TPA	0,60	ABI+TPA	0,87 (0,74–1,02)	-	-	0,46 (0,24 – 0,87)
APA+ABI+TPA	0,69	-	APA+ABI+TPA	-	-	-
BICA+TPA	0,11	0,35 (0,10 – 1,27)	0,30 (0,06 – 1,43)	BICA+TPA	5,26 (2,08 – 13,33)	-
ENZA+TPA	0,92	1,84 (0,75 – 4,49)	1,60 (0,46 – 5,54)	-	ENZA+TPA	0,25 (0,13 – 0,46)
PLA+TPA	0,18	-	0,40 (0,14 – 1,16)	1,31 (0,43 – 4,01)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Para o desfecho evento adverso grau ≥ 3 , o diagrama da meta-análise indireta de comparações de tratamento para CPRCm virgens de quimioterapia está representado a seguir:

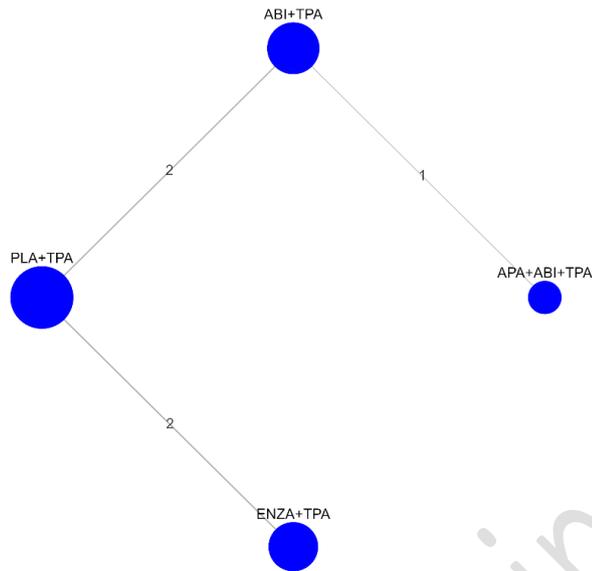


Figura A 16. Evento adverso grau ≥ 3 para pacientes com CPRCm virgens de quimioterapia.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 13. *League table* para eventos adversos grau ≥ 3 para CPRCm virgens de quimioterapia.

Tratamento	P-score	Comparações			
ABI+TPA	0,61	ABI+TPA	0,92 (0,50-1,70)	-	0,97 (0,60-1,55)
APA+ABI+TPA	0,47	-	APA+ ABI+TPA	-	-
ENZA+TPA	0,36	0,87 (0,45-1,67)	0,94 (0,38-2,29)	ENZA+TPA	1,12 (0,71-1,77)
PLA+TPA	0,56	-	1,05 (0,48-2,27)	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Pacientes com CPRCm após 1 ou 2 regimes de quimioterapia, pelo menos um contendo docetaxel (subanálises)

Três estudos foram identificados para o desfecho sobrevida global, TPP e evento adverso ≥ 3 , para pacientes com CPRCm após quimioterapia e o diagrama da meta-análise indireta para estes desfechos está representado a seguir:

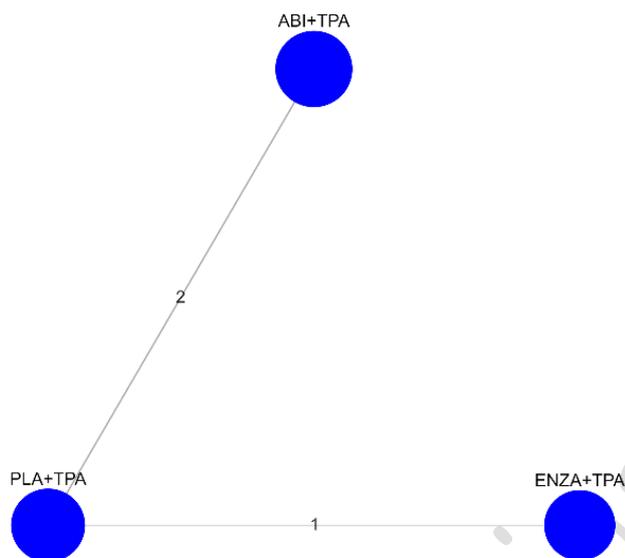


Figura A 17. Sobrevida global, SLPr, TPP e evento adverso grau ≥ 3 para pacientes com CPRCm após quimioterapia.

Fonte: elaboração própria. Legenda: ABI: abiraterona; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 14. League table para o desfecho sobrevida global para CPRCm com quimioterapia prévia.

Tratamento	P-score	Comparações		
ABI+TPA	0,55	ABI+TPA	-	0,73 (0,63 – 0,84)
ENZA+TPA	0,95	1,16 (0,92 – 1,45)	ENZA+TPA	0,63 (0,53 – 0,75)
PLA+TPA	0,00	-	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. Nota: Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. Legenda: ABI: abiraterona; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 15. League table para o desfecho de SLPr para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Tratamento	P-score	Comparações		
ABI+TPA	0,5	ABI+TPA	-	0,66 (0,58 – 0,76)
ENZA+TPA	1,0	1,65 (1,35 – 2,02)	ENZA+TPA	0,40 (0,35 – 0,46)
PLA+TPA	0,0	-	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. Nota: Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. Legenda: ABI: abiraterona; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 16. *League table* para o desfecho TPP para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Tratamento	P-score	Comparações		
ABI+TPA	0,5	ABI+TPA	-	0,59 (0,49 – 0,72)
ENZA+TPA	1,0	2,37 (1,76 – 3,19)	ENZA+TPA	0,25 (0,20 – 0,31)
PLA+TPA	0,0	-	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica; TPP: tempo até progressão do PSA.

Tabela A 17. *League table* para eventos adversos grau ≥ 3 para CPRCm com uso prévio de quimioterapia.

Tratamento	P-score	Comparações		
ABI+TPA	0,20	ABI+TPA	-	1,02 (0,88-1,19)
ENZA+TPA	0,98	1,20 (0,99-1,45)	ENZA+TPA	0,85 (0,76-0,96)
PLA+TPA	0,31	-	-	PLA+TPA

Fonte: elaboração própria. **Nota:** Valores acima da linha transversal referem-se às comparações diretas e abaixo, às comparações indiretas. **Legenda:** ABI: abiraterona; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica; TPP: tempo até progressão do PSA.

Para o desfecho de SLPr, apenas dois estudos apresentaram resultados.

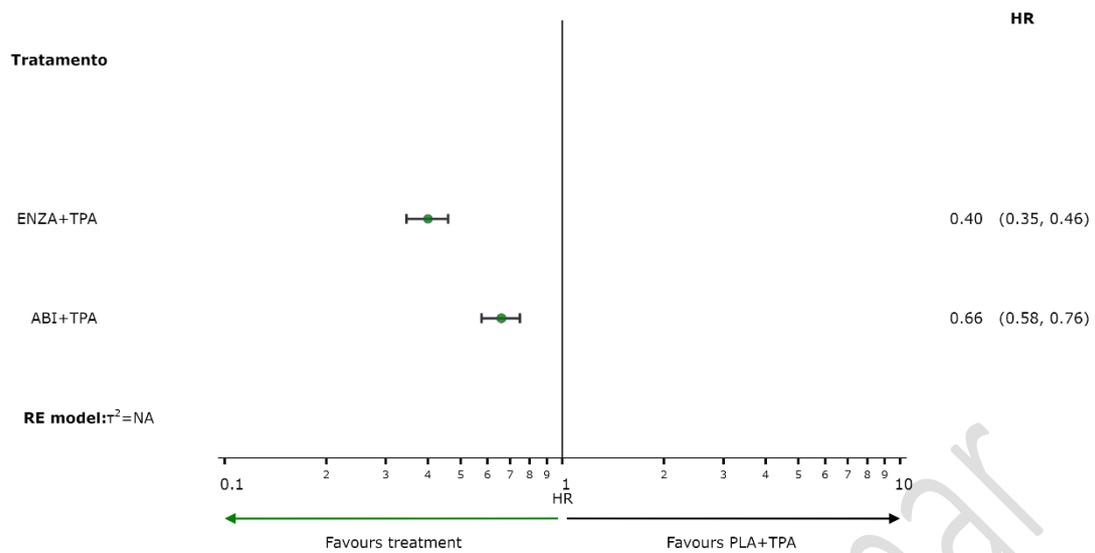


Figura A 18. Gráfico de Floresta das comparações indiretas com placebo para SLPr.

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** ABI: abiraterona; APA: apalutamida; BICA: bicalutamida; ENZA: enzalutamida; PLAC: placebo; TPA: terapia de privação androgênica.

APÊNDICE 8 – Risco de viés dos estudos incluídos

Câncer de próstata resistente à castração não metastático

O estudo ARAMIS foi avaliado com algumas preocupações para SG, SLM e TPP, visto que o domínio 3 foi penalizado devido à elevada e desbalanceada perda de seguimento entre os grupos: desconsiderando morte ou progressão como perda de seguimento, foram identificadas 110 perdas no grupo darolutamida (11,5%: 6 por perda de seguimento; 81 por razões pessoais e 23 por outros motivos não relatados) e 112 perdas no grupo placebo (20,2%: 12 por perda de seguimento; 72 por razões pessoais e 28 por outros motivos não relatados).

O estudo PROSPER foi considerada de baixo risco de viés para os três desfechos (SG, SLM e TPP), não apresentando preocupações em nenhum dos domínios. Perda de seguimento foi menor que 10,0% com proporção próxima entre os grupos, não sendo penalizada: 51 (5,5%) para o grupo da enzalutamida e 35 (7,5%) para o grupo placebo.

O estudo SPARTAN e o estudo STRIVE apresentaram baixo risco de viés não apresentando preocupações em nenhum dos domínios.

Quadro A 7. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 dos estudos que avaliaram CPRCnm.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
ARAMIS	SG	+	+	?	+	+	?
ARAMIS	SLM	+	+	?	+	+	?
ARAMIS	TPP	+	+	?	+	+	?
PROSPER	SG	+	+	+	+	+	+
PROSPER	SLM	+	+	+	+	+	+
PROSPER	TPP	+	+	+	+	+	+
SPARTAN	SG	+	+	+	+	+	+
SPARTAN	SLM	+	+	+	+	+	+
SPARTAN	TPP	+	+	+	+	+	+
STRIVE	TPP	+	+	+	+	+	+

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (relatório de desfechos seletivos); SG: sobrevida global; SLM: sobrevida livre de metástase; TPP: tempo até a progressão PSA.



, baixo risco;



Algumas preocupações (*some concerns*);



alto risco

Câncer de próstata resistente à castração metastático

Os estudos ACIS, AFFIRM, e STRIVE, apresentaram baixo risco de viés para todos os desfechos reportados (SG, TPP ou SLP rad), visto que não apresentaram preocupações em nenhum dos domínios.

Os estudos PREVAIL e Ye, 2017 apresentaram algumas preocupações no domínio 1. Os estudos PREVAIL e Ye, 2017 não reportaram detalhes do processo de randomização e alocação.

Os estudos COU-AA-301, Pu, 2022 e Sun, 2016 foram penalizados no domínio 3. COU-AA-301 e Sun, 2016 não reportaram as perdas de seguimento e Pu, 2022 foi penalizado, pois a taxa de perda do acompanhamento a longo prazo foi maior que 10% para os dois grupos (50% no grupo placebo), sendo o principal motivo foi a retirada do consentimento.

Finalmente, o estudo COU-AA-302 foi penalizado no domínio 1, pois não descreve o processo de alocação e randomização e no domínio 3 por ausência de reporte dos dados de perda de acompanhamento.

Quadro A 8. Risco de viés dos ensaios clínicos randomizados - RoB 2.0 dos estudos que avaliaram CPRCm.

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Risco global
ACIS	SG	+	+	+	+	+	+
ACIS	TPP	+	+	+	+	+	+
ACIS	SLP rad	+	+	+	+	+	+
AFFIRM	SG	+	+	+	+	+	+
AFFIRM	TPP	+	+	+	+	+	+
AFFIRM	SLP rad	+	+	+	+	+	+
COU-AA-301	SG	+	+	?	+	+	?
COU-AA-301	TPP	+	+	?	+	+	?
COU-AA-301	SLP rad	+	+	?	+	+	?
COU-AA-302 (Ryan 2013)	SG	?	+	?	+	+	?
COU-AA-302 (Ryan 2013)	TPP	?	+	?	+	+	?
COU-AA-302 (Ryan 2013)	SLP rad	?	+	?	+	+	?
PREVAIL	SG	?	+	+	+	+	?
PREVAIL	TPP	?	+	+	+	+	?
PREVAIL	SLP rad	?	+	+	+	+	?

Pu 2022 (PREVAIL Asia)	SG	+	+	?	+	+	?
Pu 2022 (PREVAIL Asia)	TPP	+	+	?	+	+	?
Pu 2022 (PREVAIL Asia)	SLP rad	+	+	?	+	+	?
STRIVE	TPP	+	+	+	+	+	+
STRIVE	SLP rad	+	+	+	+	+	+
Sun 2016	SG	+	+	?	+	+	?
Sun 2016	TPP	+	+	?	+	+	?
Ye 2017	TPP	?	+	+	+	+	?

Legenda: D1: domínio 1 (randomização); D2: domínio 2 (desvios intencionais das intervenções); D3: domínio 3 (dados de resultados faltantes); D4: domínio 4 (medidas do desfecho); D5: domínio 5 (reporte de desfechos seletivos); SG: sobrevida global; SLP rad: sobrevida livre de progressão radiológica; TPP: tempo até a progressão PSA.

 , baixo risco;
  Algumas preocupações (*some concerns*);
  alto risco

Relatório Preliminar

APÊNDICE 9 – Custos das análises econômica e de impacto orçamentário

Quadro A 9. Recursos e custos utilizados nas análises.

Recurso	Valor unitário (ciclo)*	Fonte
Abiraterona 1000mg (4 comprimidos 250 mg) Prednisona 10mg (2 comprimidos 5mg) Prednisolona 10mg (2 comprimidos 5mg)	R\$ 5,80 R\$ 0,04 R\$ 0,04 (R\$ 696,00) ¹	BPS/SIASG
Apalutamida 240 mg (4 comprimidos de 60mg)	R\$ 71,46 (R\$ 8.575,20)	BPS/SIASG
Darolutamida 600mg (2 comprimidos de 300mg)	R\$ 75,47 (R\$ 4.528,20)	BPS/SIASG
Enzalutamida 160 mg (4 cápsulas de 40mg)	R\$ 59,00 (R\$ 7.080,00)	BPS/SIASG
TPA (análogos de GnRH)		
Goserrelina 3,6 mg injetável (por seringa preenchida)	R\$ 408,39	BPS/SIASG
Goserrelina 10,8 mg injetável (por seringa preenchida)	R\$ 500,00	
Leuprorrelina 3,75mg injetável (por frasco-ampola)	R\$ 206,00	
Leuprorrelina 7,5mg injetável (por frasco-ampola)	R\$ 213,72	
Leuprorrelina 22,5mg injetável (por frasco-ampola)	R\$ 680,00	
Leuprorrelina 45mg injetável (seringa preenchida)	R\$ 1.250,00	
Triptorrelina 3,75mg injetável (por frasco-ampola)	R\$ 300,00	
Triptorrelina 11,25mg injetável (por frasco-ampola)	R\$ 1.096,61	
Triptorrelina 22,5mg injetável (por frasco-ampola)	R\$ 2.200,00	
Degarelix 80mg (dose mensal)	R\$ 464,57	
Degarelix 120mg (240mg dose inicial)	R\$ 471,32 (R\$ 313,26) ²	
Eventos adversos grau ≥ 3 (Tratamento de intercorrências clínicas de paciente oncológico - 03.04.10.001-3)	R\$ 45,93 ³	SigTap/Datasus
Radioterapia de próstata - 03.04.01.045-6	R\$ 5.838,00	SigTap/Datasus
Monitoramento	R\$ 10,00	SigTap/Datasus
Consulta médica em atenção especializada - 03.01.01.007-2	R\$ 10,00	
Dosagem de PSA - 02.02.03.010-5	R\$ 16,42	
Dosagem de testosterona - 02.02.06.034-9	R\$ 10,43	
Dosagem de testosterona livre - 02.02.06.035-7	R\$ 13,11	
TC pelve/bacia/abdomen inferior - 02.06.03.003-7	R\$ 138,63	
TC abdomen superior - 02.06.03.001-0	R\$ 139,63	
TC tórax - 02.06.02.003-1	R\$ 136,41	
Angiorressonância cerebral - 02.07.01.001-3	R\$ 268,75	
Cintilografia óssea - 02.08.05.003-5	(R\$ 195,70)	
Pós-progressão	R\$ 10,00	SigTap/Datasus
Consulta - 03.01.01.007-2	R\$ 1.062,65	
Quimioterapia do adenocarcinoma de próstata resistente à hormonioterapia - 03.04.02.008-7	R\$ 16,42 R\$ 10,43	
Dosagem de PSA - 02.02.03.010-5	R\$ 13,11	
Dosagem de testosterona - 02.02.06.034-9	R\$ 138,63	
Dosagem de testosterona livre - 02.02.06.035-7	R\$ 139,63	
TC pelve/bacia/abdomen inferior - 02.06.03.003-7	R\$ 136,41	
TC abdomen superior - 02.06.03.001-0	R\$ 268,75	
TC tórax - 02.06.02.003-1	R\$ 268,75	
Angiorressonância cerebral - 02.07.01.001-3	(R\$ 1.234,62) CPRCnm	
Cintilografia óssea - 02.08.05.003-5	(R\$ 713,30) CPRCm ⁴	

Fonte: elaboração própria. Notas: *Consultas realizadas em fevereiro/2024. ¹Foram consideradas as proporções de 50% para prednisona e 50% para prednisolona. ²Foram consideradas as proporções de 10% para cada opção, consideradas as quantidades conforme posologia em bula. ³Custo do ciclo foi baseado

nas porcentagens de eventos adversos dos estudos incluídos. ⁴Foram considerados que 100% dos pacientes com CPRCm recebem alguma quimioterapia após a progressão, bem como 50% dos pacientes com CPRCm.

Relatório Preliminar

APÊNDICE 10 – Parâmetros para extrapolação das curvas de sobrevida

Câncer de próstata resistente à castração e não metastático

Quadro A 10. Parâmetros utilizados para a comparação de apalutamida e placebo.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Apalutamida + TPA						
Lamba	0,0075	0,0001	-	0,0001	-	-
Gama	-	2,0407	-	2,2770	-	-
Média	-	-	4,2967	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,8324	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0390	-
Taxa	-	-	-	-	0,0024	-
mu	-	-	-	-	-	4,3621
sigma	-	-	-	-	-	0,6183
Q	-	-	-	-	-	0,6124
Placebo + TPA						
Lamba	0,0092	0,0002	-	0,0001	-	-
Gama	-	2,0266	-	2,3382	-	-
Média	-	-	4,1405	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,7906	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0374	-
Taxa	-	-	-	-	0,0032	-
mu	-	-	-	-	-	4,3990
sigma	-	-	-	-	-	0,1740
Q	-	-	-	-	-	3,3440
Sobrevida Livre de Metástase						
Apalutamida + TPA						
Lamba	0,0136	0,0028	-	0,0021	-	-
Gama	-	1,5235	-	1,6782	-	-
Média	-	-	3,7866	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,1535	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0445	-
Taxa	-	-	-	-	0,0080	-
mu	-	-	-	-	-	3,8304
sigma	-	-	-	-	-	0,9519
Q	-	-	-	-	-	0,3967
Placebo + TPA						
Lamba	0,0464	0,0189	-	0,0118	-	-
Gama	-	1,3402	-	1,6957	-	-
Média	-	-	2,6185	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,9721	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0265	-
Taxa	-	-	-	-	0,0373	-
mu	-	-	-	-	-	1,1120
sigma	-	-	-	-	-	0,0785
Q	-	-	-	-	-	-24,0418

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro A 11. râmetros utilizados para a comparação de darolutamida e placebo.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Darolutamida + TPA						
Lamba	0,0048	0,0005	-	0,0004	-	-
Gama	-	1,6289	-	1,7394	-	-
Média	-	-	4,7713	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,2211	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0358	-
Taxa	-	-	-	-	0,0023	-
mu	-	-	-	-	-	4,6300
sigma	-	-	-	-	-	0,2290
Q	-	-	-	-	-	2,8300
Placebo + TPA						
Lamba	0,0063	0,0003	-	0,0002	-	-
Gama	-	1,8563	-	2,0035	-	-
Média	-	-	4,3633	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,0113	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0440	-
Taxa	-	-	-	-	0,0027	-
mu	-	-	-	-	-	4,3550
sigma	-	-	-	-	-	0,7260
Q	-	-	-	-	-	0,5670
Sobrevida Livre de Metástase						
Darolutamida + TPA						
Lamba	0,0153	0,0343	-	0,0220	-	-
Gama	-	0,7196	-	0,9385	-	-
Média	-	-	4,1824	-	-	-
Desvio padrão	-	-	2,0616	-	-	-
Forma	-	-	-	-	-0,0014	-
Taxa	-	-	-	-	0,0156	-
mu	-	-	-	-	-	4,8000
sigma	-	-	-	-	-	0,3960
Q	-	-	-	-	-	3,7900
Placebo + TPA						
Lamba	0,0400	0,0522	-	0,0448	-	-
Gama	-	0,8965	-	1,0677	-	-
Média	-	-	2,9530	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,7240	-	-	-
Forma	-	-	-	-	-0,0324	-
Taxa	-	-	-	-	0,0410	-
mu	-	-	-	-	-	3,4680
sigma	-	-	-	-	-	0,7120
Q	-	-	-	-	-	1,8860

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Quadro A 12. Parâmetros utilizados para a comparação de enzalutamida e placebo.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Enzalutamida + TPA						
Lamba	0,0074	0,0004	-	0,0002	-	-
Gama	-	1,7805	-	1,9751	-	-
Média	-	-	4,3933	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,0283	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0315	-
Taxa	-	-	-	-	0,0029	-
mu	-	-	-	-	-	4,5050
sigma	-	-	-	-	-	0,2004
Q	-	-	-	-	-	3,1403
Placebo + TPA						
Lamba	0,0098	0,0002	-	0,0001	-	-
Gama	-	1,9879	-	2,2886	-	-
Média	-	-	4,0644	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,7907	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0379	-
Taxa	-	-	-	-	0,0036	-
mu	-	-	-	-	-	4,1120
sigma	-	-	-	-	-	0,7180
Q	-	-	-	-	-	0,2630
Sobrevida Livre de Metástase						
Enzalutamida + TPA						
Lamba	0,0160	0,0027	-	0,0019	-	-
Gama	-	1,5902	-	1,7720	-	-
Média	-	-	3,5874	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,0408	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0511	-
Taxa	-	-	-	-	0,0084	-
mu	-	-	-	-	-	3,8724
sigma	-	-	-	-	-	0,1701
Q	-	-	-	-	-	4,1890
Placebo + TPA						
Lamba	0,0482	0,0173	-	0,0077	-	-
Gama	-	1,3759	-	1,8935	-	-
Média	-	-	2,5880	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,8748	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0226	-
Taxa	-	-	-	-	0,0393	-
mu	-	-	-	-	-	2,0507
sigma	-	-	-	-	-	0,7854
Q	-	-	-	-	-	-1,4131

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

A avaliação do ajuste das curvas foi realizada por estatística AIC/BIC e os valores observados para cada extrapolação, está disposto na tabela a seguir:

Quadro A 13. Valores para estatística AIC/BIC.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Apalutamida + TPA						
AIC	2877,3610	2763,4040	2766,6420	2762,8890	2783,8670	2764,1270
BIC	2881,9780	2772,6390	2775,8770	2772,1240	2793,1020	2777,9790
Placebo + TPA						
AIC	1447,6290	1388,6160	1387,4540	1385,9980	1403,6070	1396,4140
BIC	1451,4430	1396,2450	1395,0830	1393,6260	1411,2360	1407,8570
Darolutamida + TPA						
AIC	1625,7140	1596,0450	1599,7590	1596,8650	1601,9980	1598,1380
BIC	1630,5210	1605,6590	1609,3730	1606,4790	1611,6120	1612,5580
Placebo + TPA						
AIC	1022,0650	989,2902	990,2854	988,8386	997,9693	990,5836
BIC	1026,2960	997,7512	998,7463	997,2996	1006,4300	1003,2750
Enzalutamida + TPA						
AIC	3164,3000	3079,6410	3110,6980	3082,1310	3088,2450	3081,6520
BIC	3169,0710	3089,1830	3120,2390	3091,6720	3097,7870	3095,9640
Placebo + TPA						
AIC	1812,0320	1738,0660	1734,6220	1736,4210	1755,9870	1736,0340
BIC	1816,0740	1746,1510	1742,7080	1744,5060	1764,0720	1748,1620
Sobrevida Livre de Metástase						
Apalutamida + TPA						
AIC	1791,7440	1759,1100	1758,0260	1758,1670	1771,0040	1758,8590
BIC	1796,3950	1768,4100	1767,3270	1767,4680	1780,3050	1772,8100
Placebo + TPA						
AIC	1426,8090	1408,7300	1380,8660	1396,3710	1423,5860	1293,1860
BIC	1430,7140	1416,5400	1388,6770	1404,1820	1431,3970	1304,9020
Darolutamida + TPA						
AIC	2072,9590	2050,6170	2107,0640	2082,4210	2074,7560	2044,2120
BIC	2077,7790	2060,2570	2116,7040	2092,0610	2084,3960	2058,6720
Placebo + TPA						
AIC	1647,6230	1646,6970	1669,9630	1657,3220	1649,5260	1644,3460
BIC	1651,8830	1655,2160	1678,4830	1665,8410	1658,0450	1657,1250
Enzalutamida + TPA						
AIC	1793,7080	1738,9760	1737,7280	1740,6570	1751,2050	1741,6350
BIC	1798,5420	1748,6440	1747,3960	1750,3250	1760,8740	1756,1670
Placebo + TPA						
AIC	1328,2750	1298,5790	1255,3940	1269,9110	1323,6310	1234,2070
BIC	1332,4220	1306,8720	1263,6870	1278,2040	1331,9230	1246,6460

Fonte: elaboração própria. Legenda: AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério Bayesiano de Schwarz; TPA: terapia de privação androgênica.

Câncer de próstata resistente à castração e metastático virgens de quimioterapia

Quadro A 14. Parâmetros utilizados para a comparação de enzalutamida e placebo para CPRcm e virgens de quimioterapia.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Enzalutamida + TPA						
Lamba	0,2132	0,1370	-	0,0674	-	-
Gama	-	1,2841	-	2,1746	-	-
Média	-	-	1,2444	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,7660	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0778	-
Taxa	-	-	-	-	0,1721	-
mu	-	-	-	-	-	1,1590
sigma	-	-	-	-	-	0,7200
Q	-	-	-	-	-	-0,3240
Placebo + TPA						
Lamba	0,0206	0,0025	-	0,0018	-	-
Gama	-	1,7064	-	1,8975	-	-
Média	-	-	3,3866	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,9835	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0769	-
Taxa	-	-	-	-	0,0085	-
mu	-	-	-	-	-	3,6090
sigma	-	-	-	-	-	0,1864
Q	-	-	-	-	-	3,5512
Sobrevida Livre de Progressão radiológica						
Enzalutamida + TPA						
Lamba	0,0321	0,0121	-	0,0108	-	-
Gama	-	1,5066	-	1,6461	-	-
Média	-	-	2,8428	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,1434	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,1143	-
Taxa	-	-	-	-	0,0198	-
mu	-	-	-	-	-	2,7930
sigma	-	-	-	-	-	1,2380
Q	-	-	-	-	-	-0,2290
Placebo + TPA						
Lamba	0,0143	0,0004	-	0,0002	-	-
Gama	-	2,2166	-	2,4044	-	-
Média	-	-	3,5765	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,8380	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,1100	-
Taxa	-	-	-	-	0,0034	-
mu	-	-	-	-	-	3,6409
sigma	-	-	-	-	-	0,1365
Q	-	-	-	-	-	3,6206

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

A avaliação do ajuste das curvas foi realizada por estatística AIC/BIC e os valores observados para cada extrapolação, está disposto na tabela a seguir:

Quadro A 15. Valores para estatística AIC/BIC para CPRcM e virgens de quimioterapia.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Enzalutamida + TPA						
AIC	1959,3640	1827,8070	1858,8930	1836,9700	1819,7610	1820,6400
BIC	1964,1230	1837,3250	1868,4110	1846,4890	1829,2800	1834,9180
Placebo + TPA						
AIC	1058,8220	1047,4490	1043,9230	1043,8060	1051,7030	1045,7190
BIC	1063,5030	1056,8110	1053,2850	1053,1670	1061,0650	1059,7620
Sobrevida Livre de Progressão						
Enzalutamida + TPA						
AIC	913,6969	892,1647	887,9225	891,4832	900,1227	889,7328
BIC	918,4196	901,6099	897,3678	900,9285	909,5679	903,9070
Placebo + TPA						
AIC	1959,3640	1827,8070	1858,8930	1836,9700	1819,7610	1820,6400
BIC	1964,1230	1837,3250	1868,4110	1846,4890	1829,2800	1834,9180

Fonte: elaboração própria. Legenda: AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério Bayesiano de Schwarz; TPA: terapia de privação androgênica.

Câncer de próstata resistente à castração e metastático com quimioterapia prévia

Quadro A 16. Parâmetros utilizados para a comparação de enzalutamida e placebo para CPRcM com quimioterapia prévia.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Enzalutamida + TPA						
Lamba	0,0348	0,0061	-	0,0042	-	-
Gama	-	1,6880	-	1,9375	-	-
Média	-	-	2,8575	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,9324	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,1059	-
Taxa	-	-	-	-	0,0160	-
mu	-	-	-	-	-	3,0245
sigma	-	-	-	-	-	0,5684
Q	-	-	-	-	-	1,0740
Placebo + TPA						
Lamba	0,0530	0,0132	-	0,0079	-	-
Gama	-	1,5628	-	1,9220	-	-
Média	-	-	2,5198	-	-	-
Desvio padrão	-	-	0,8911	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0857	-
Taxa	-	-	-	-	0,0293	-
mu	-	-	-	-	-	2,6620
sigma	-	-	-	-	-	0,7740
Q	-	-	-	-	-	0,5160
Sobrevida Livre de Progressão radiológica						
Enzalutamida + TPA						
Lamba	0,0981	0,0760	-	0,0567	-	-
Gama	-	1,1149	-	1,4678	-	-
Média	-	-	1,9252	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,1078	-	-	-
Forma	-	-	-	-	0,0476	-
Taxa	-	-	-	-	0,0759	-
mu	-	-	-	-	-	2,7400
sigma	-	-	-	-	-	0,4240
Q	-	-	-	-	-	3,1740
Placebo + TPA						
Lamba	0,2325	0,2841	-	0,1828	-	-
Gama	-	0,8929	-	1,6388	-	-
Média	-	-	1,0262	-	-	-
Desvio padrão	-	-	1,0322	-	-	-
Forma	-	-	-	-	-0,0244	-
Taxa	-	-	-	-	0,2550	-
mu	-	-	-	-	-	1,5143
sigma	-	-	-	-	-	1,1031
Q	-	-	-	-	-	1,2480

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

A avaliação do ajuste das curvas foi realizada por estatística AIC/BIC e os valores observados para cada extrapolação, está disposto na tabela a seguir:

Quadro A 17. Valores para estatística AIC/BIC para CPRcM e com quimioterapia prévia.

	Exponencial	Weibull	Log-normal	Log-logística	Gompertz	Gama generalizada
Sobrevida Global						
Enzalutamida + TPA						
AIC	2009,3390	1934,3080	1944,2900	1937,6740	1942,7760	1936,2720
BIC	2014,0310	1943,0000	1953,6740	1947,0590	1952,1600	1950,3480
Placebo + TPA						
AIC	1217,5600	1178,8510	1178,9220	1178,4760	1188,4980	1179,2220
BIC	1221,5540	1186,8390	1186,9100	1186,4640	1196,4860	1191,2030
Sobrevida Livre de Progressão						
Enzalutamida + TPA						
AIC	2331,5380	2328,3060	2366,9450	2367,9910	2315,8810	2302,6830
BIC	2336,2230	2337,6750	2376,3150	2377,3600	2325,2500	2316,7370
Placebo + TPA						
AIC	943,2826	942,2032	946,1120	950,5914	943,1967	944,0036
BIC	947,2715	950,1811	954,0900	958,5693	951,1747	955,9705

Fonte: elaboração própria. Legenda: AIC: Critério de informação de Akaike; BIC: Critério Bayesiano de Schwarz; TPA: terapia de privação androgênica.

APÊNDICE 11 – Curvas de extrapolação para avaliação econômica

Câncer de próstata resistente à castração e não metastático

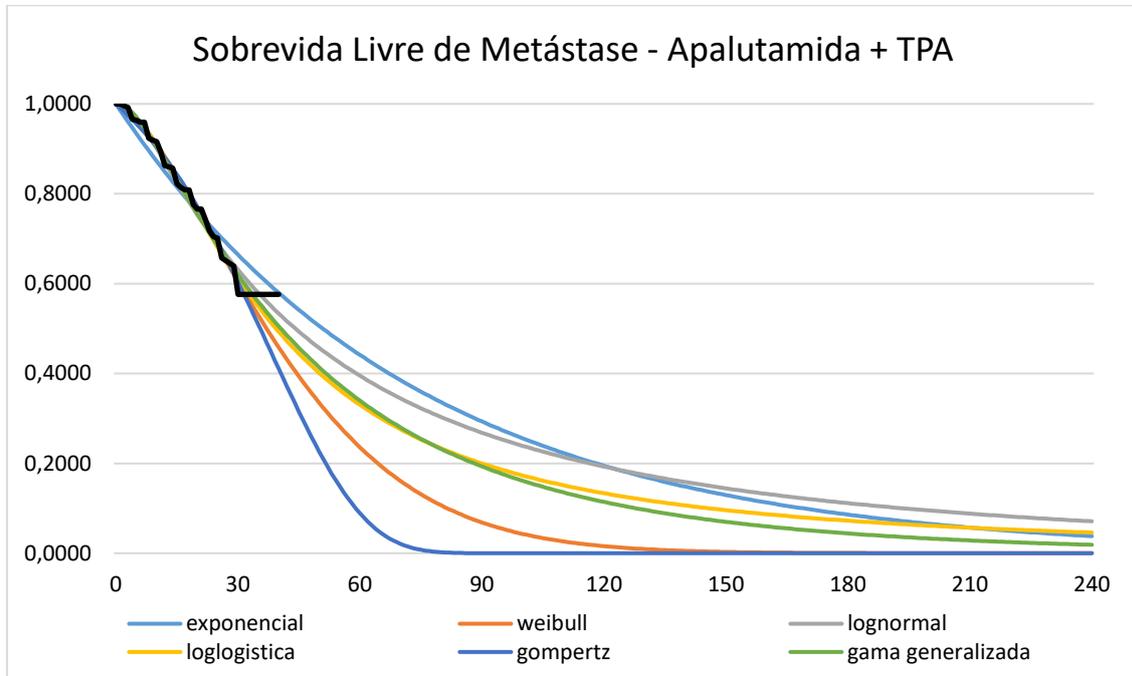


Figura A 19. Curvas de extrapolação de SLM para apalutamida para CPRCnm.

Fonte: elaboração própria.

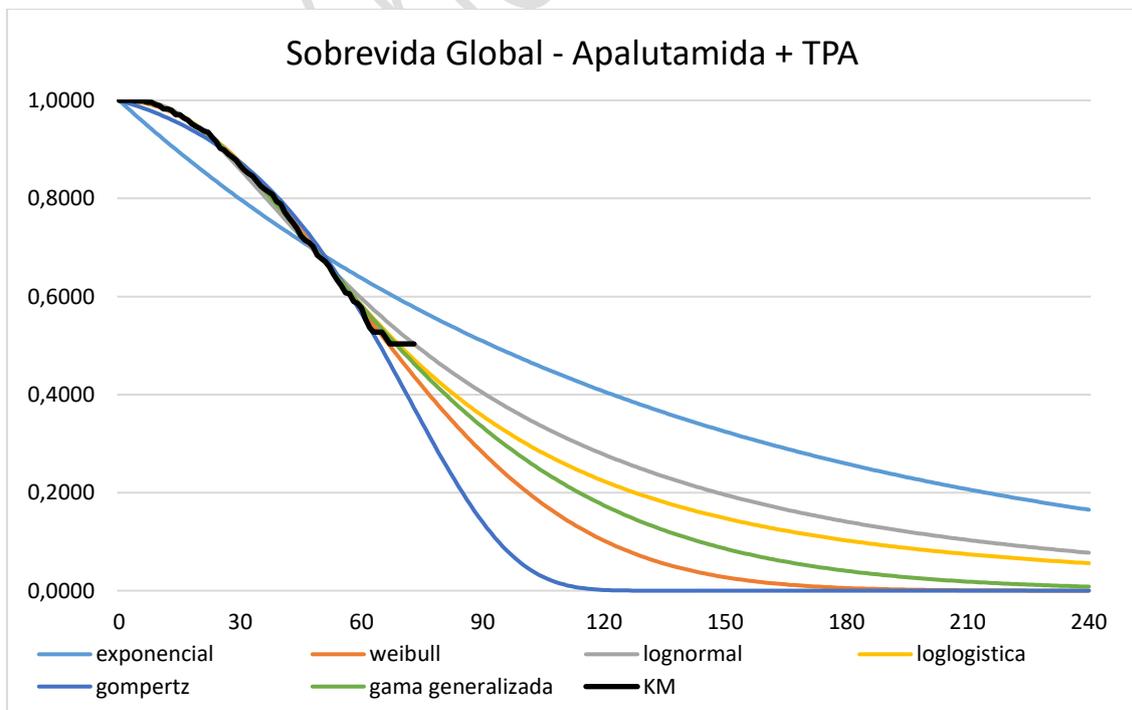


Figura A 20. Curvas de extrapolação de SG para apalutamida para CPRCnm.

Fonte: elaboração própria.

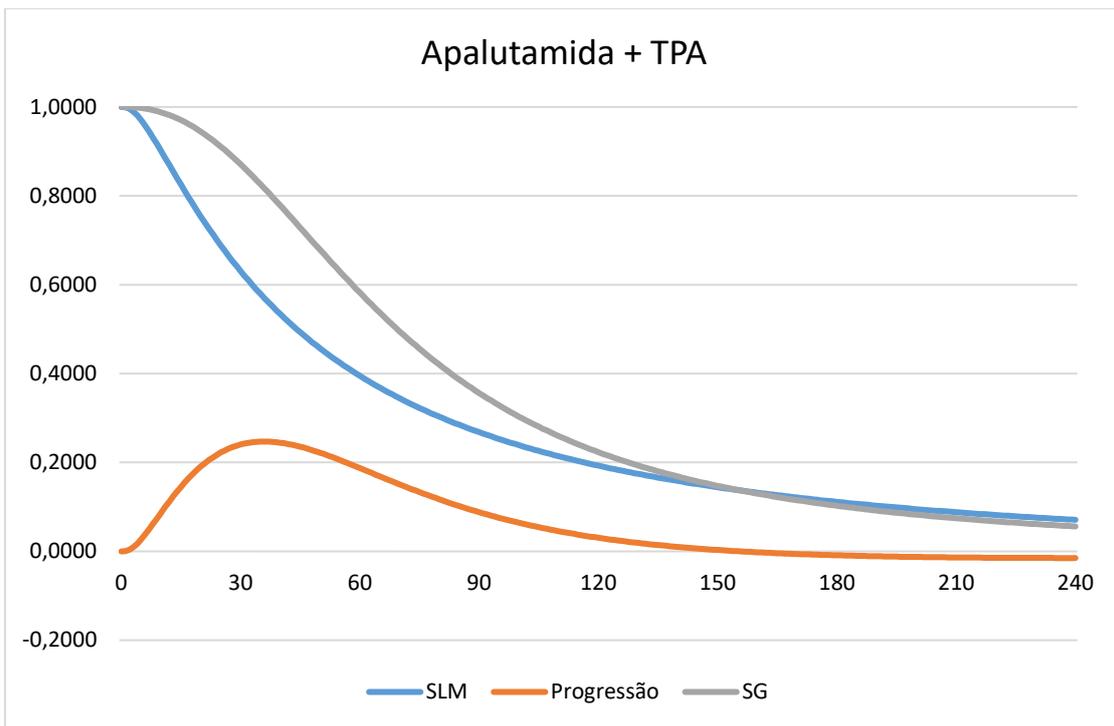


Figura A 21. AUC de apalutamida para CPRCnm.
 Fonte: elaboração própria.

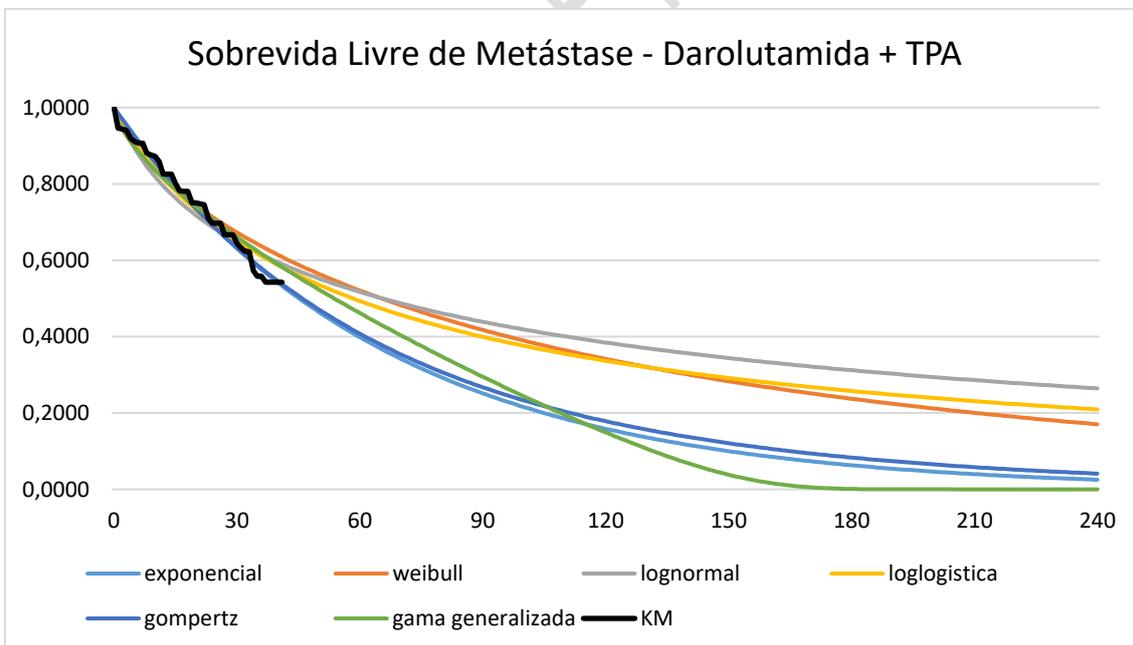


Figura A 22. Curvas de extrapolação de SLM de darolutamida para CPRCnm.
 Fonte: elaboração própria.

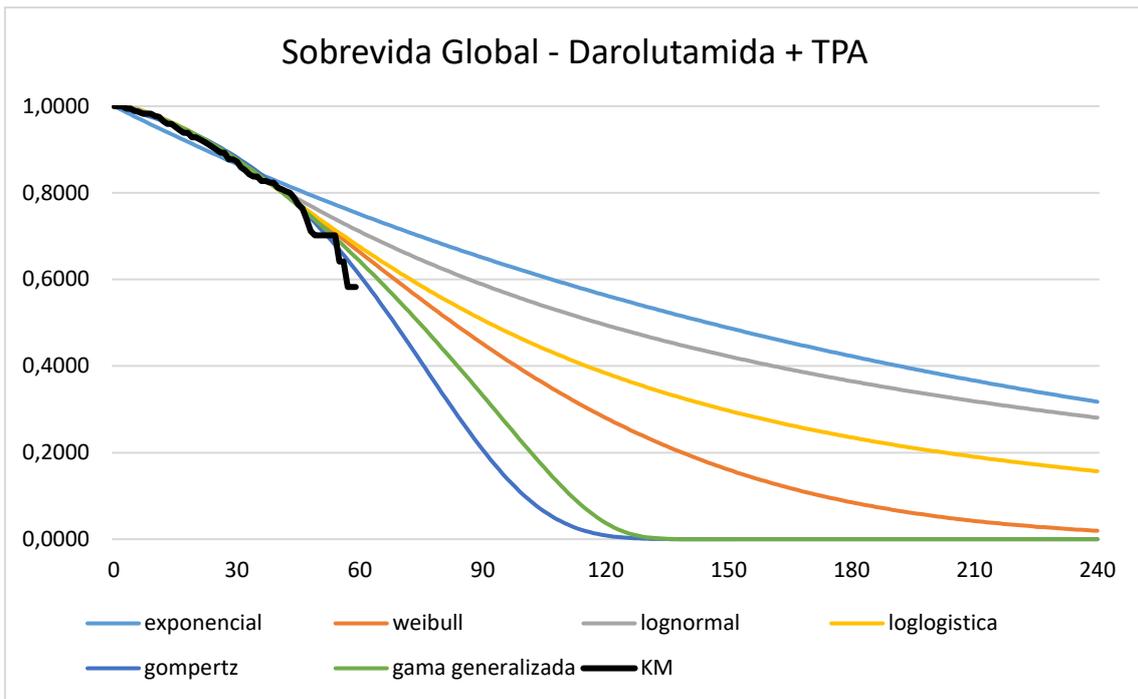


Figura A 23. Curvas de extrapolação de SG de darolutamida para CPRCnm.
Fonte: elaboração própria.

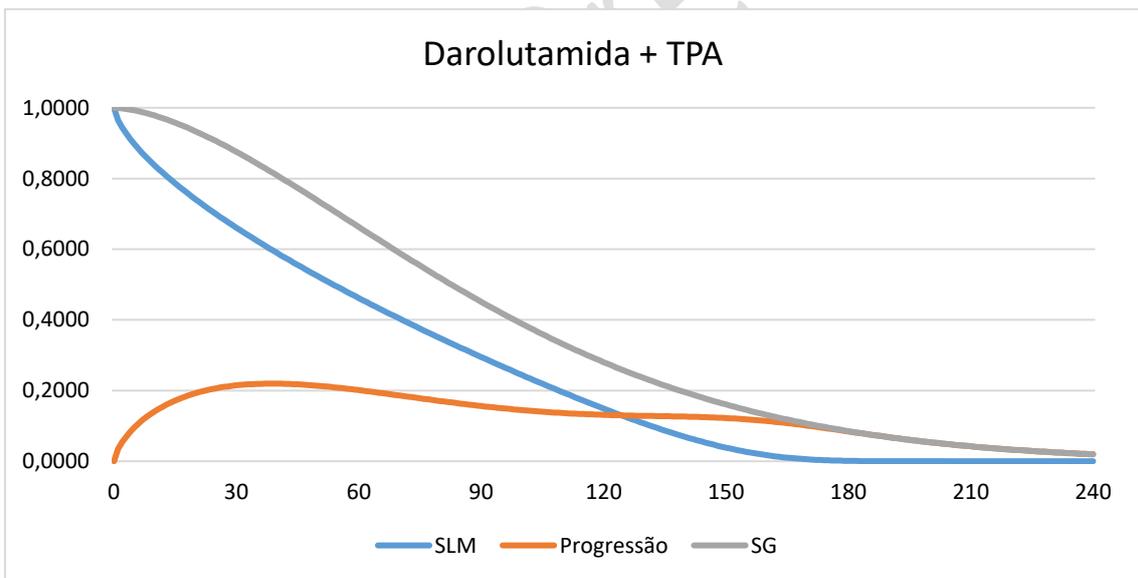


Figura A 24. AUC de darolutamida para CPRCnm.
Fonte: elaboração própria.

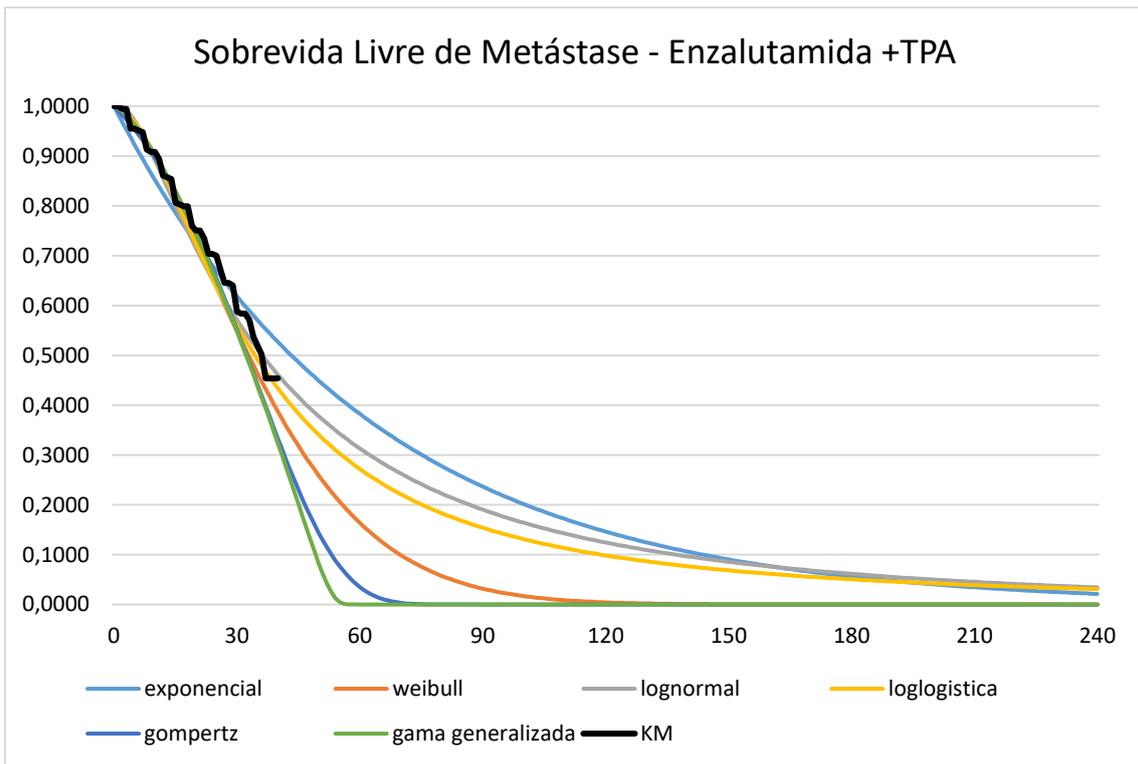


Figura A 25. Curvas de extrapolação de SLM de enzalutamida para CPRCnm.
Fonte: elaboração própria.

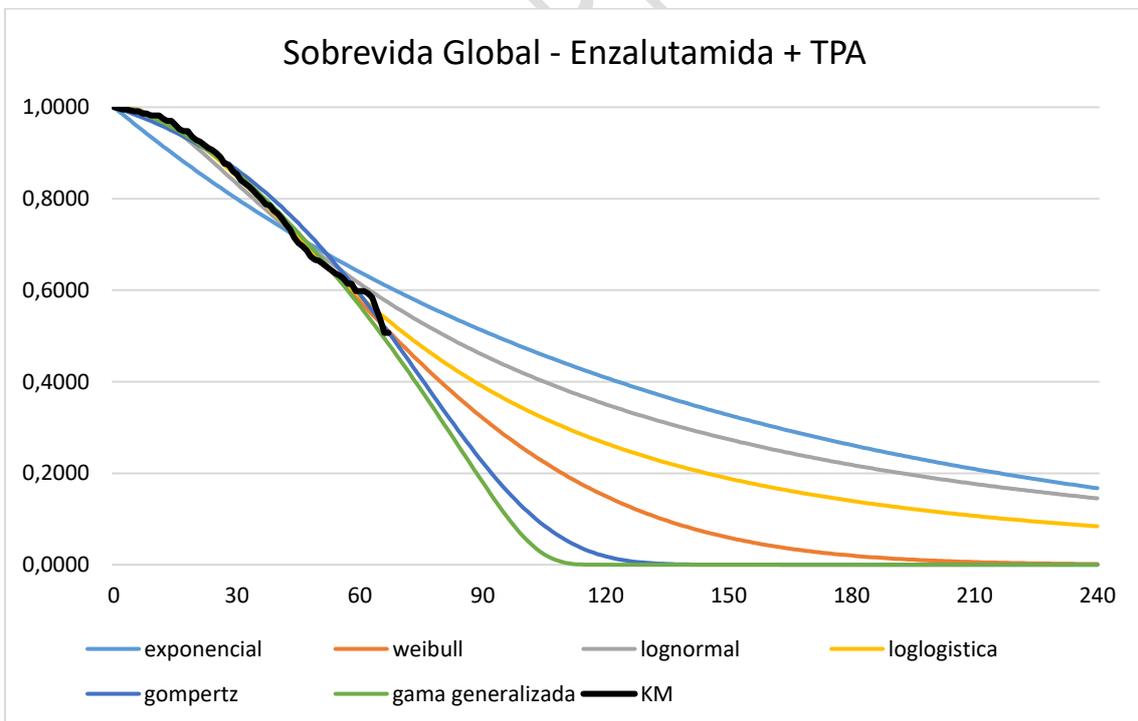


Figura A 26. Curvas de extrapolação de SG de enzalutamida para CPRCnm.
Fonte: elaboração própria.

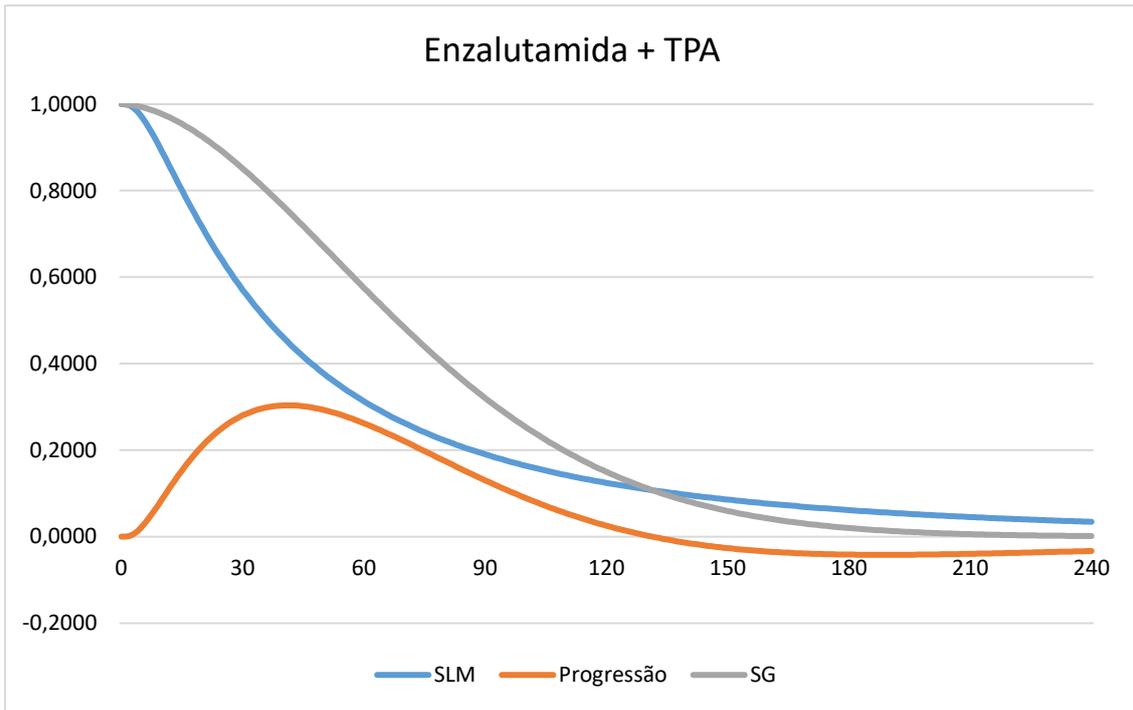


Figura A 27. AUC para enzalutamida para CPRCm.
Fonte: elaboração própria.

[Câncer de próstata resistente à castração e metastático virgens de quimioterapia](#)

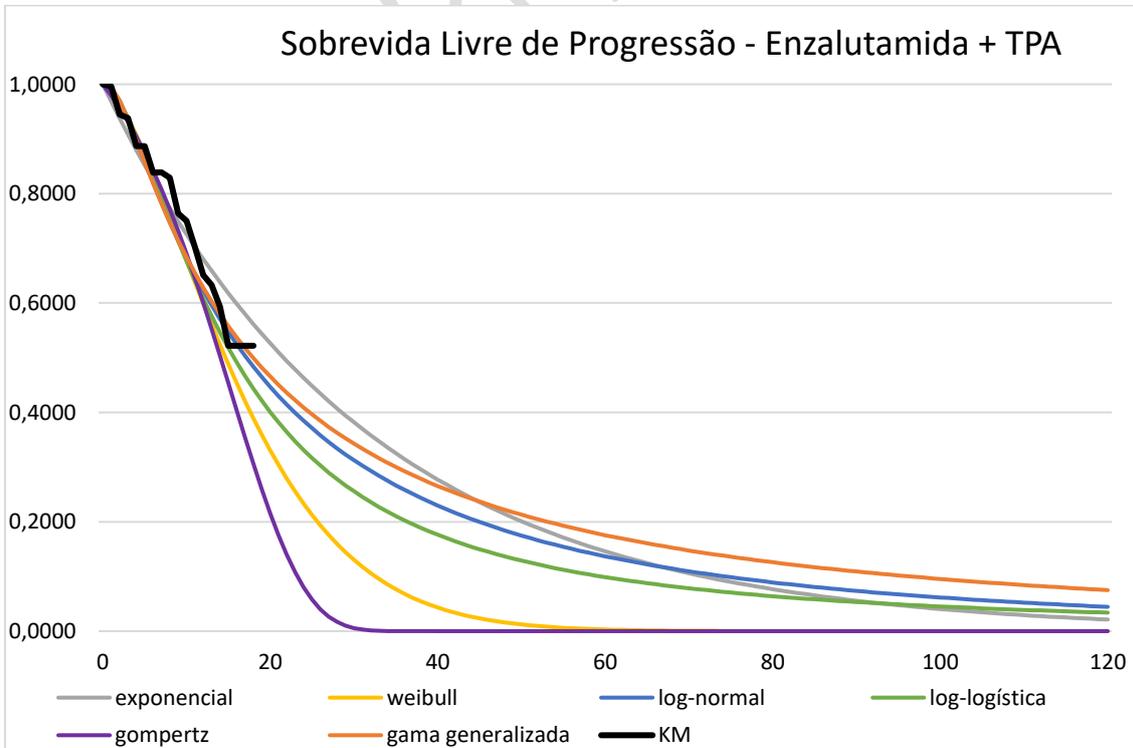


Figura A 28. Curvas de extrapolação de SLP de enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia.
Fonte: elaboração própria.

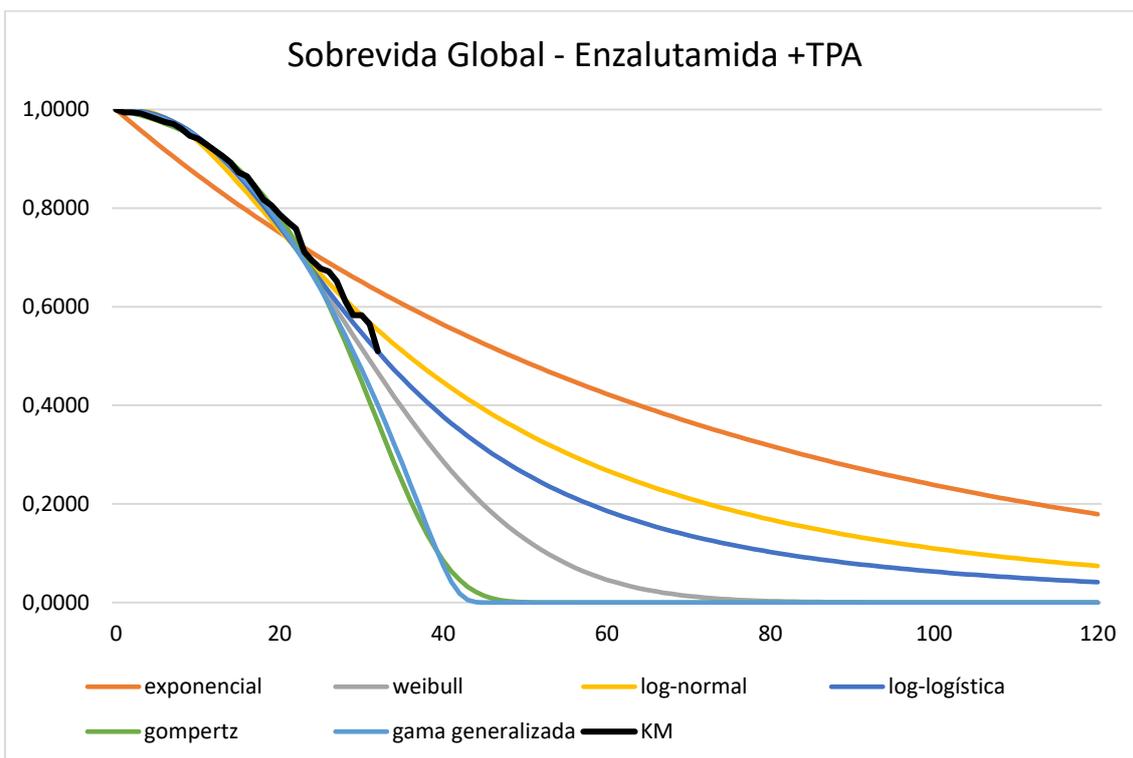


Figura A 29. Curvas de extrapolação de SG de enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia.

Fonte: elaboração própria.

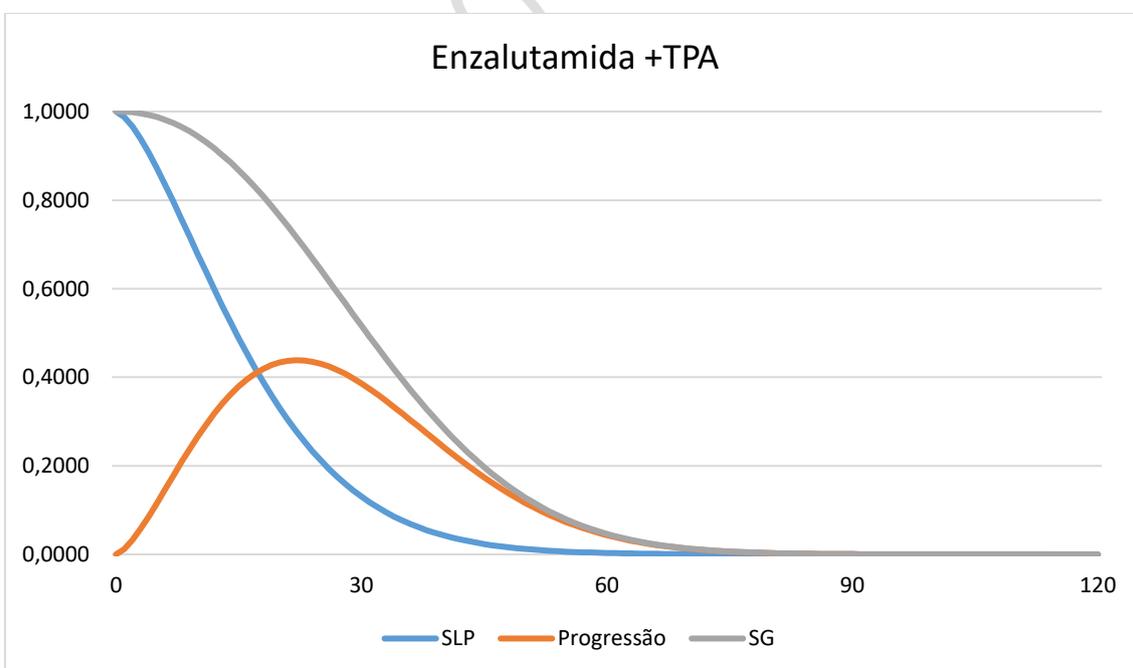


Figura A 30. AUC de enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia.

Fonte: elaboração própria.

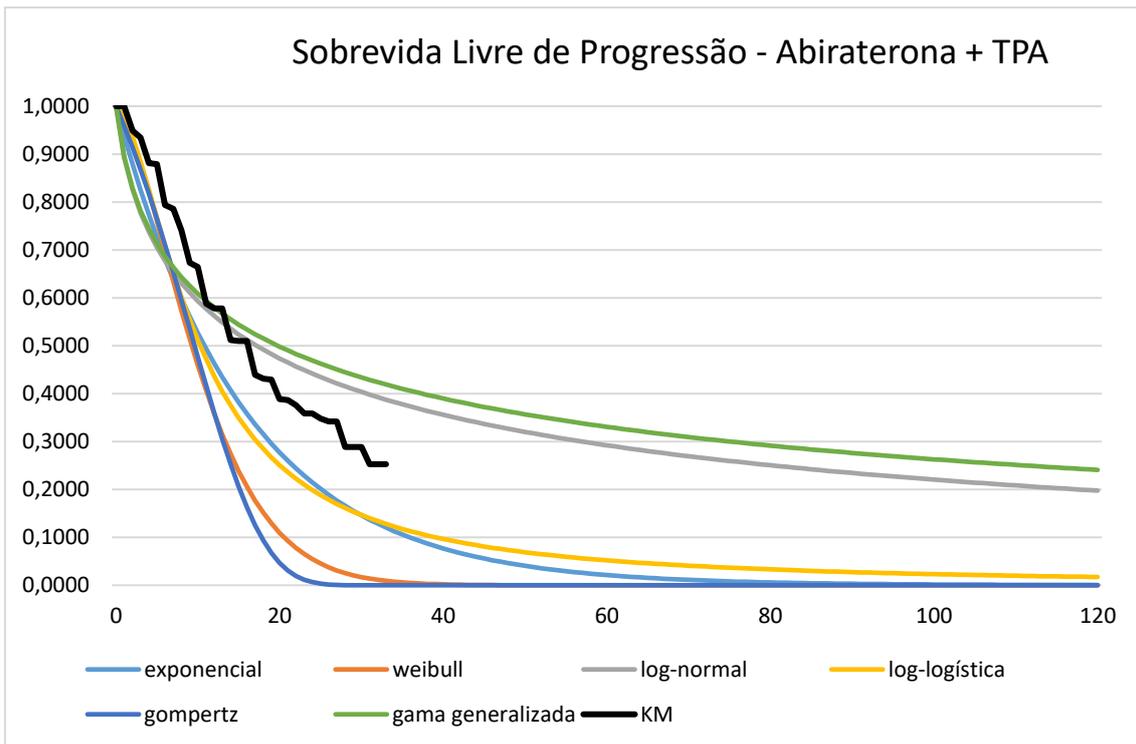


Figura A 31. Curvas de extrapolação de SLP de abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia.

Fonte: Elaboração própria.

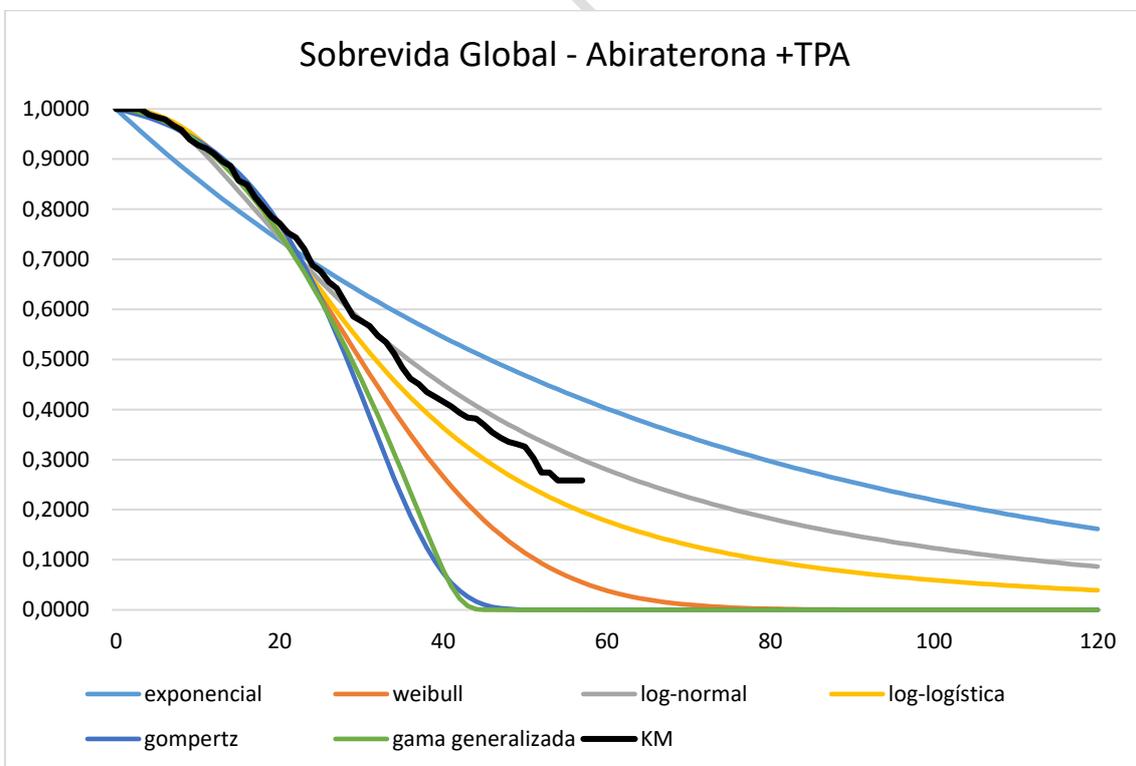


Figura A 32. Curvas de extrapolação de SG de abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia.

Fonte: Elaboração própria.

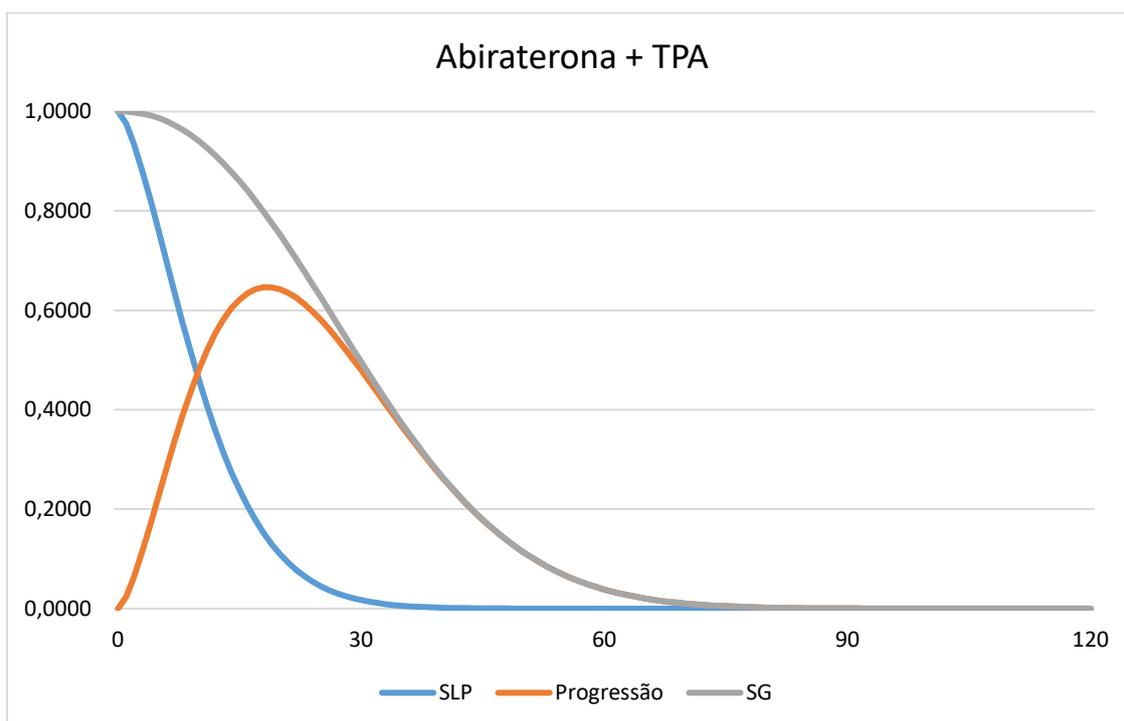


Figura A 33. AUC de abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia.
 Fonte: elaboração própria.

Relatório Prévio

Câncer de próstata resistente à castração e metastático com quimioterapia prévia

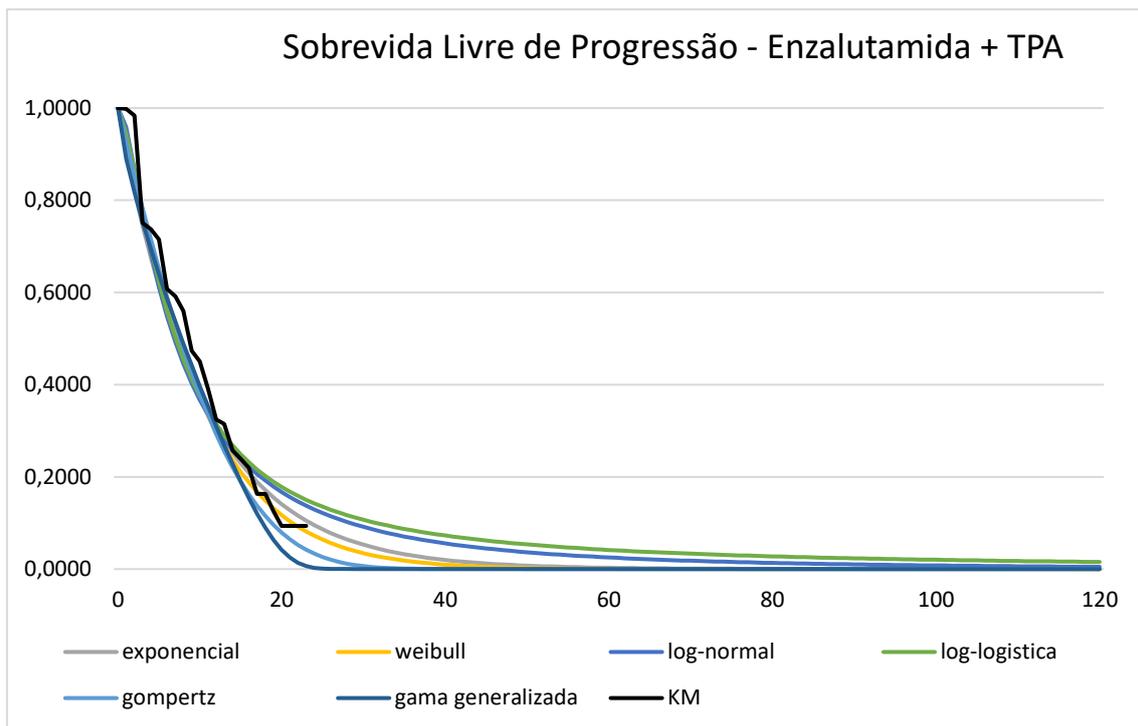


Figura A 34. Curvas de extrapolação de SLP de enzalutamida para CPRCm e com quimioterapia prévia.

Fonte: elaboração própria.

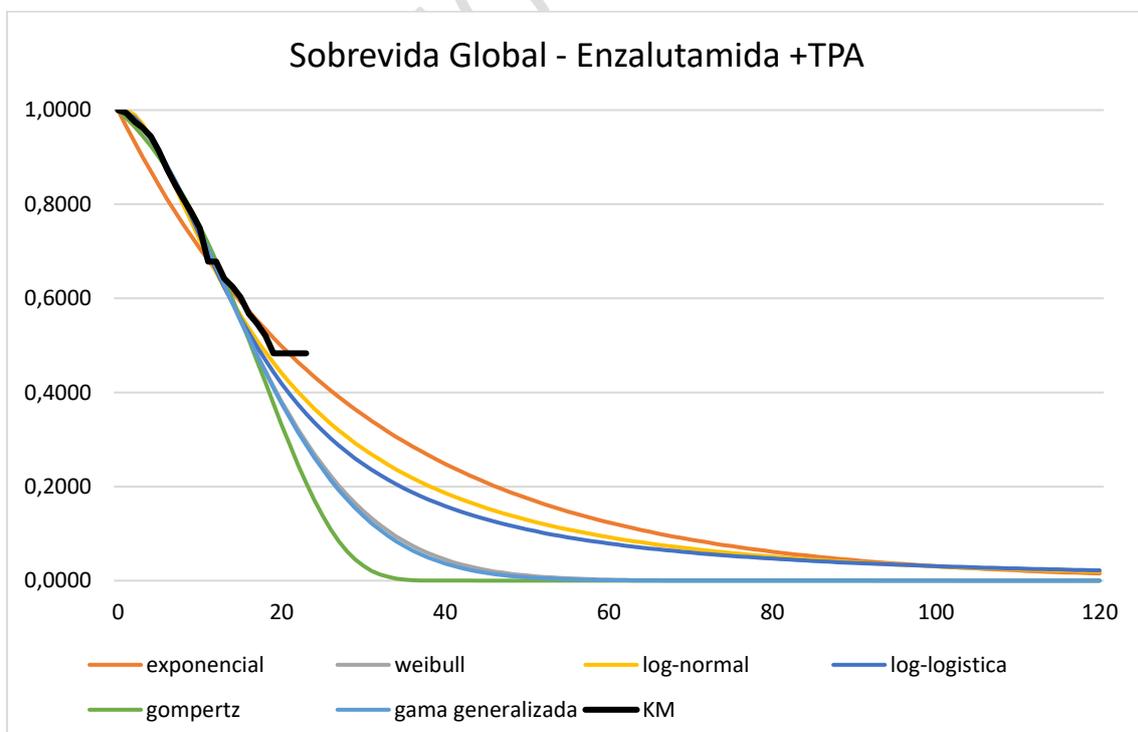


Figura A 35. Curvas de extrapolação de SG de enzalutamida para CPRCm e com quimioterapia prévia.

Fonte: elaboração própria.

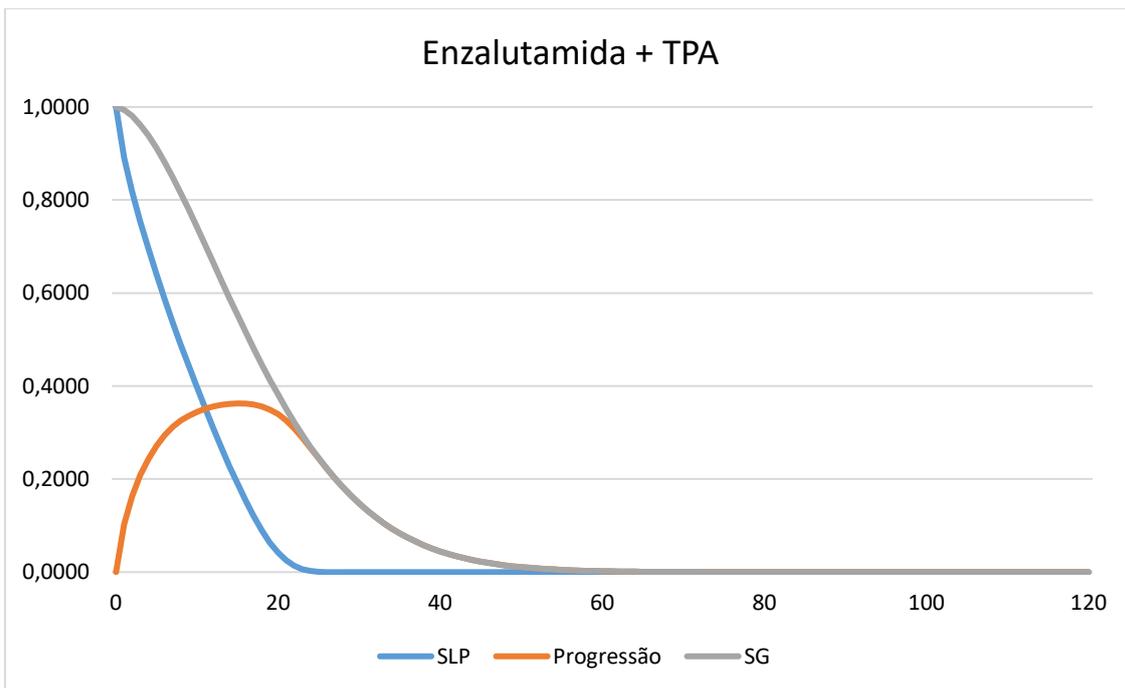


Figura A 36. AUC de enzalutamida para CPRCm e com quimioterapia prévia.

Fonte: elaboração própria.

Relatório Prévio

APÊNDICE 12 – Resultados das análises de sensibilidade da avaliação econômica

Câncer de próstata resistente à castração e não metastático

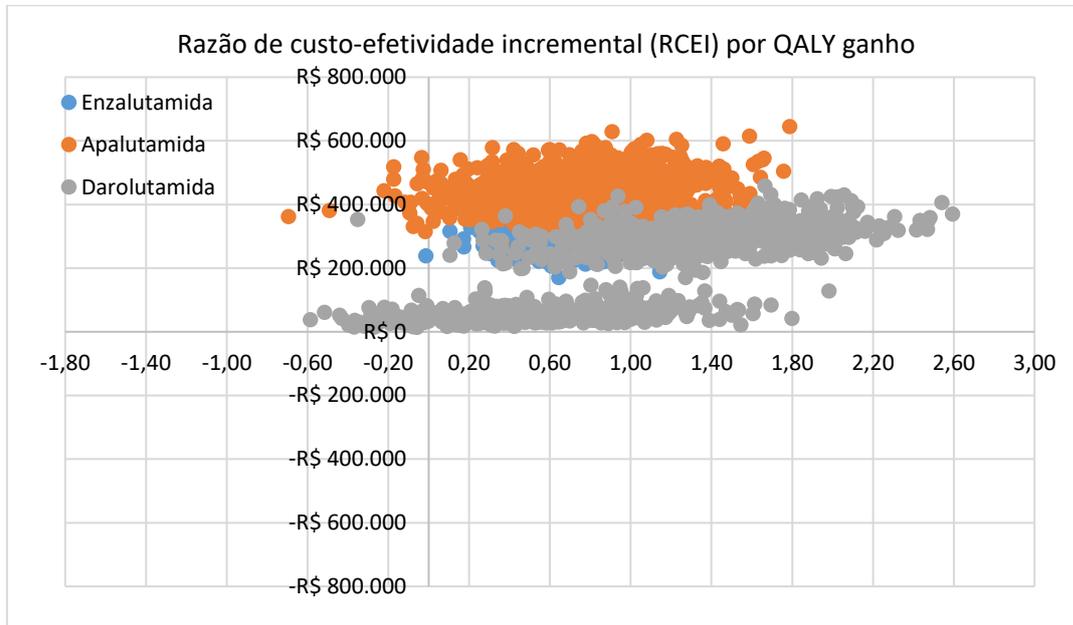


Figura A 37. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

Fonte: elaboração própria.

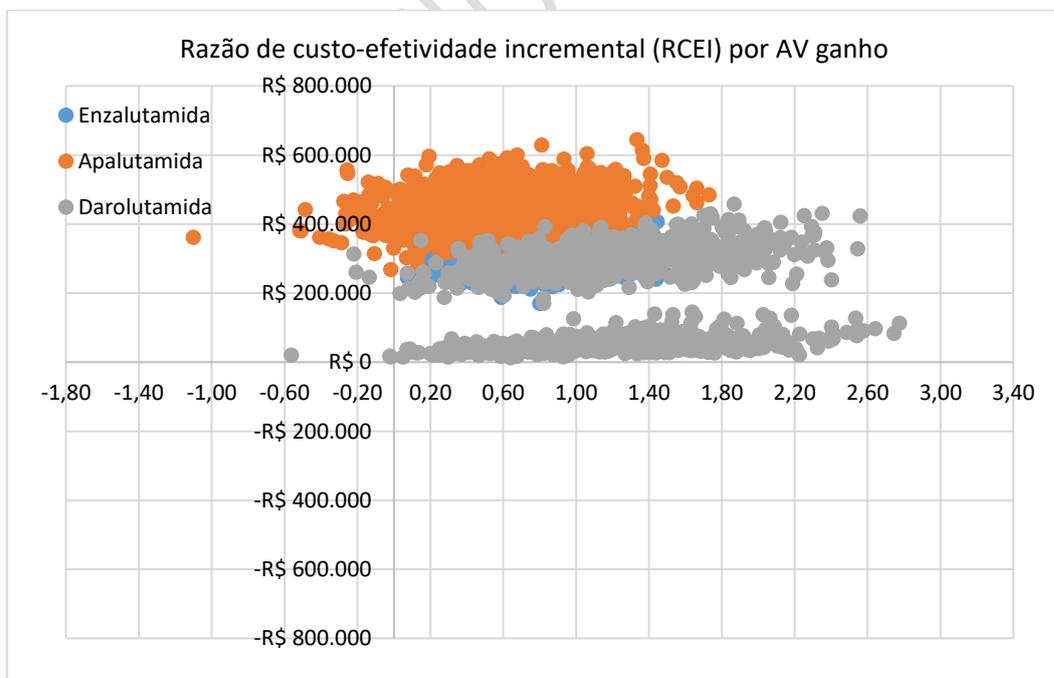


Figura A 38. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida - AV).

Fonte: elaboração própria.

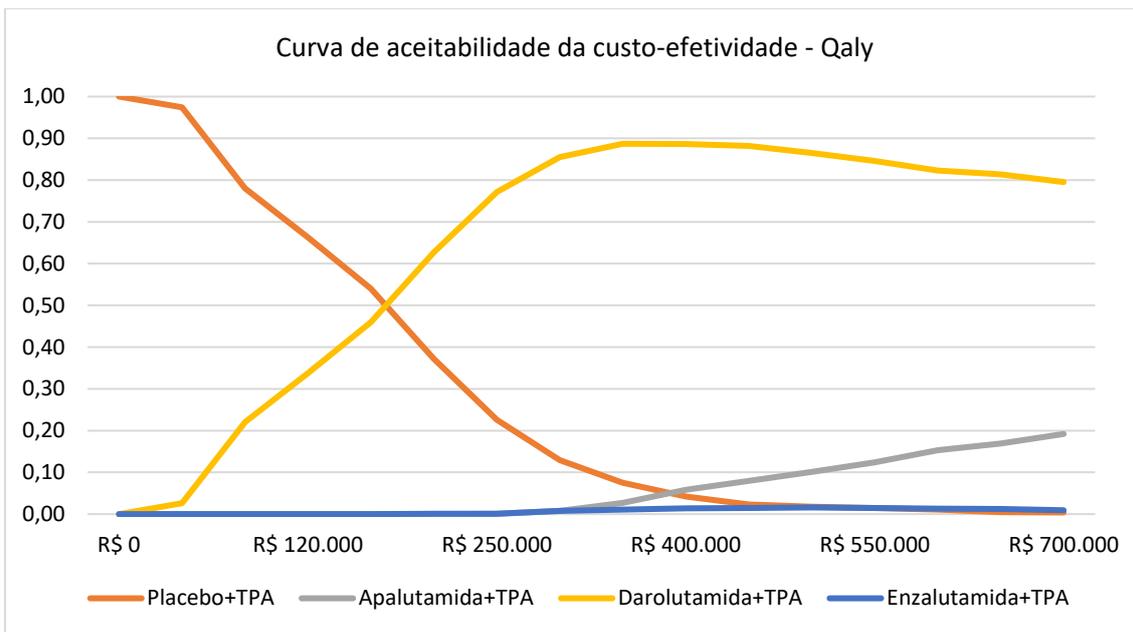


Figura A 39. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).
Fonte: elaboração própria.

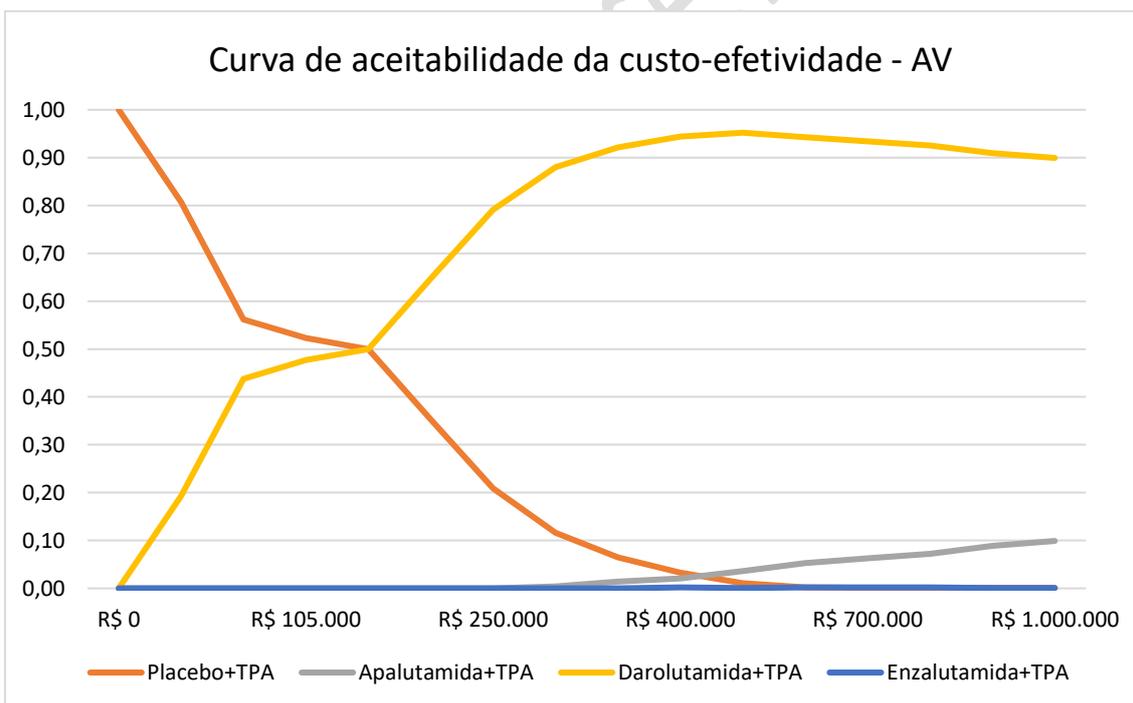


Figura A 40. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida – AV).
Fonte: elaboração própria.

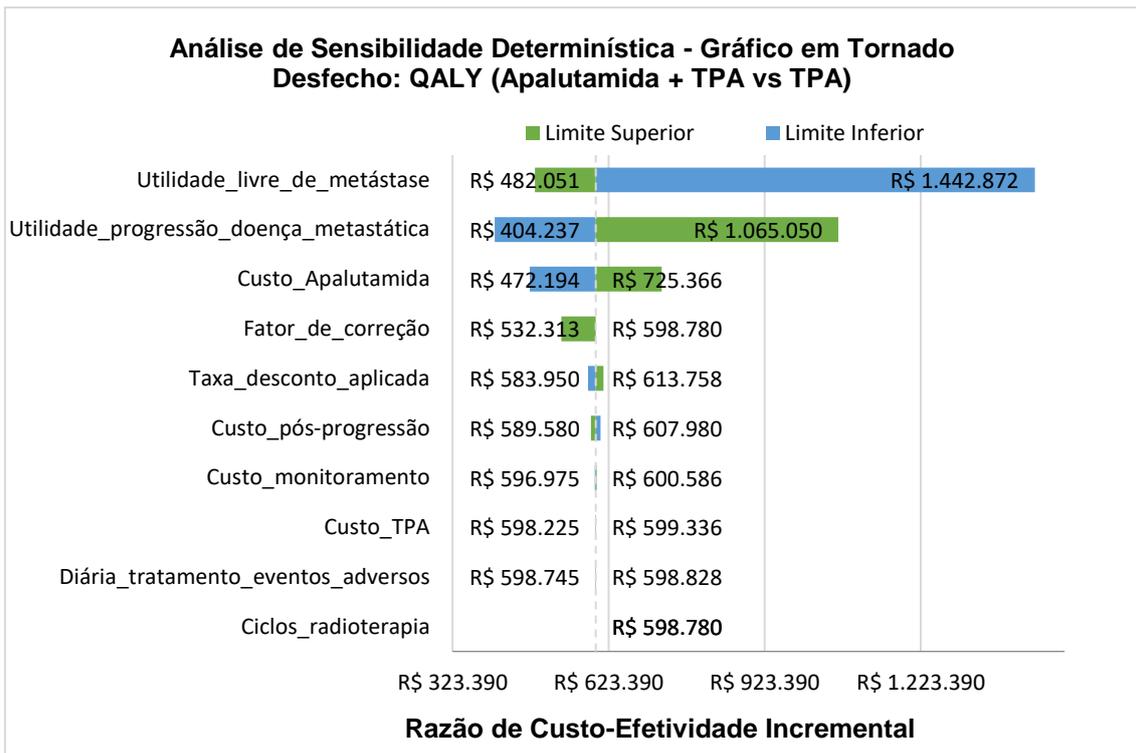


Figura A 41. Diagrama de tornado de apatutamida para CPRCnm (desfecho: QALY ganho).
Fonte: elaboração própria.

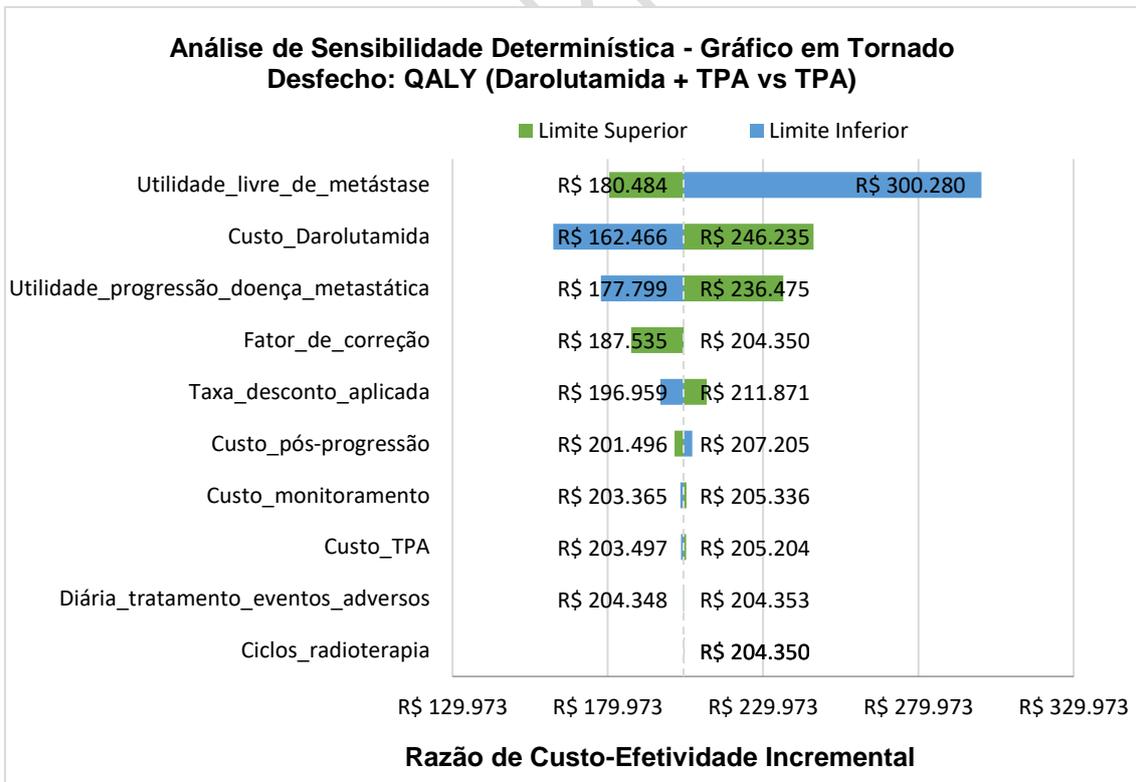


Figura A 42. Diagrama de tornado de darolutamida para CPRCnm (desfecho: QALY ganho).
Fonte: elaboração própria.

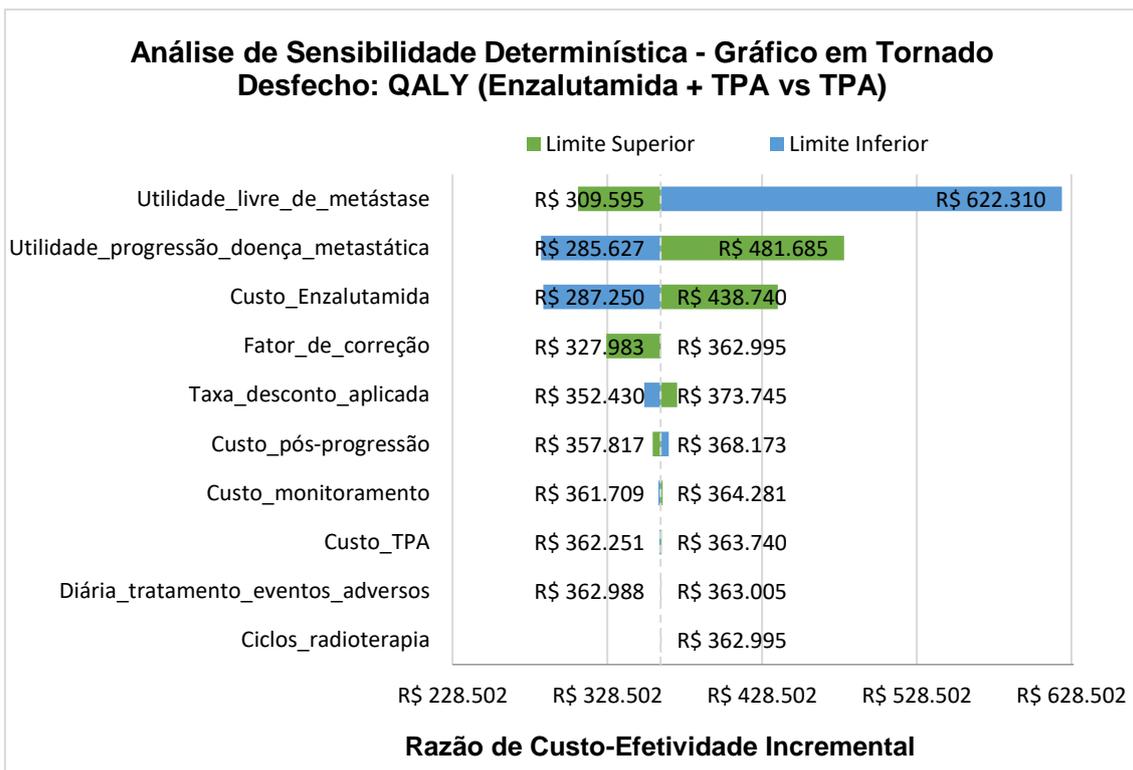


Figura A 43. Diagrama de tornado de enzalutamida para CPRCnm (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

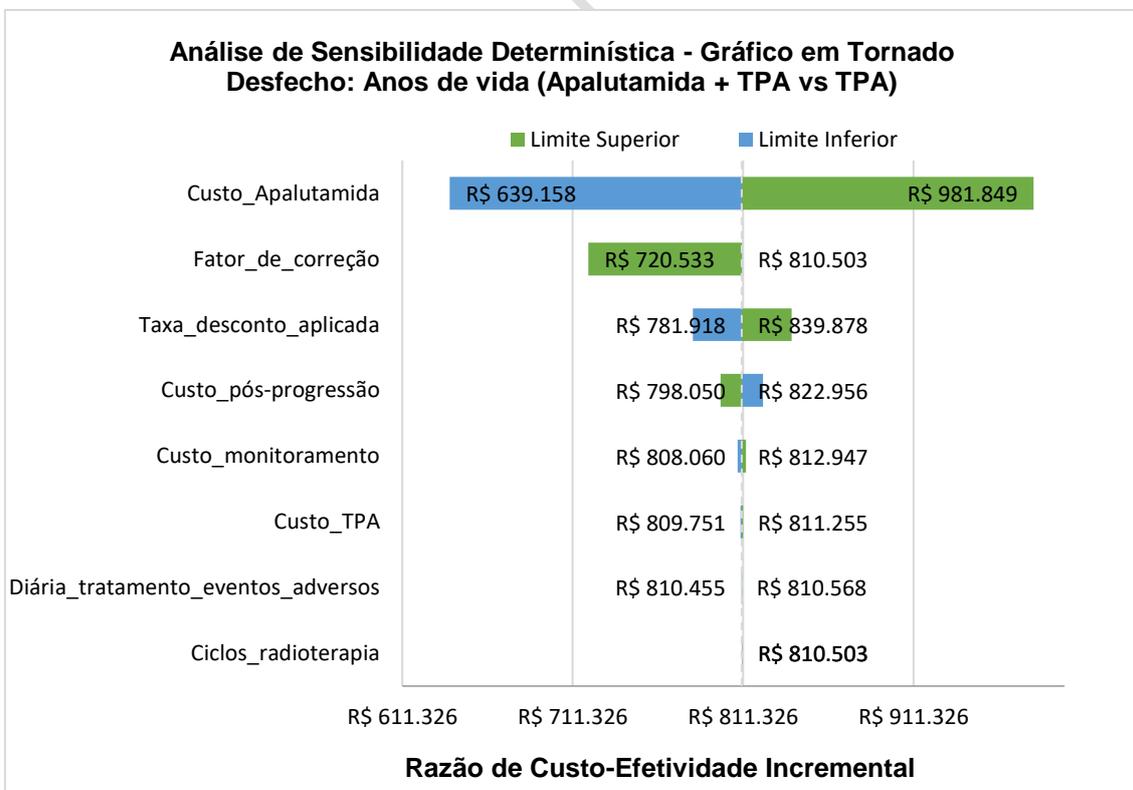


Figura A 44. Diagrama de tornado de apatutamida para CPRCnm (desfecho: AV ganho).

Fonte: elaboração própria.

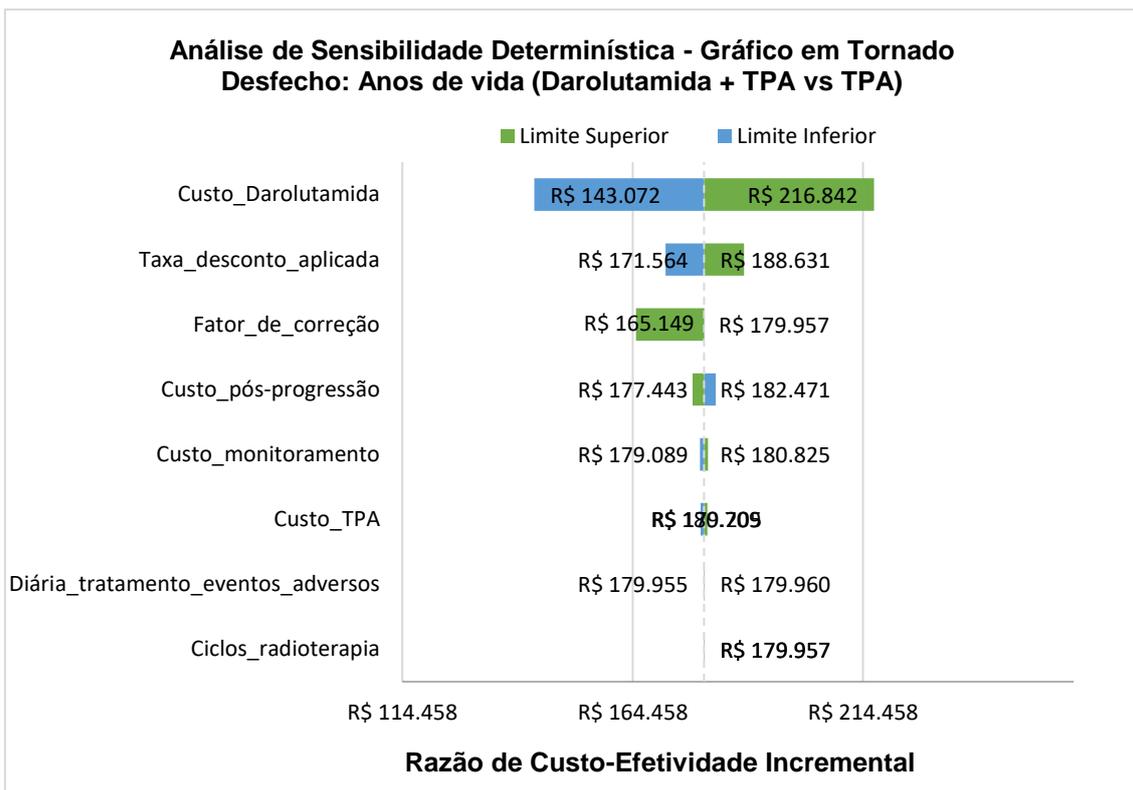


Figura A 45. Diagrama de tornado de darolutamida para CPRCnm (desfecho: AV ganho).
Fonte: elaboração própria.

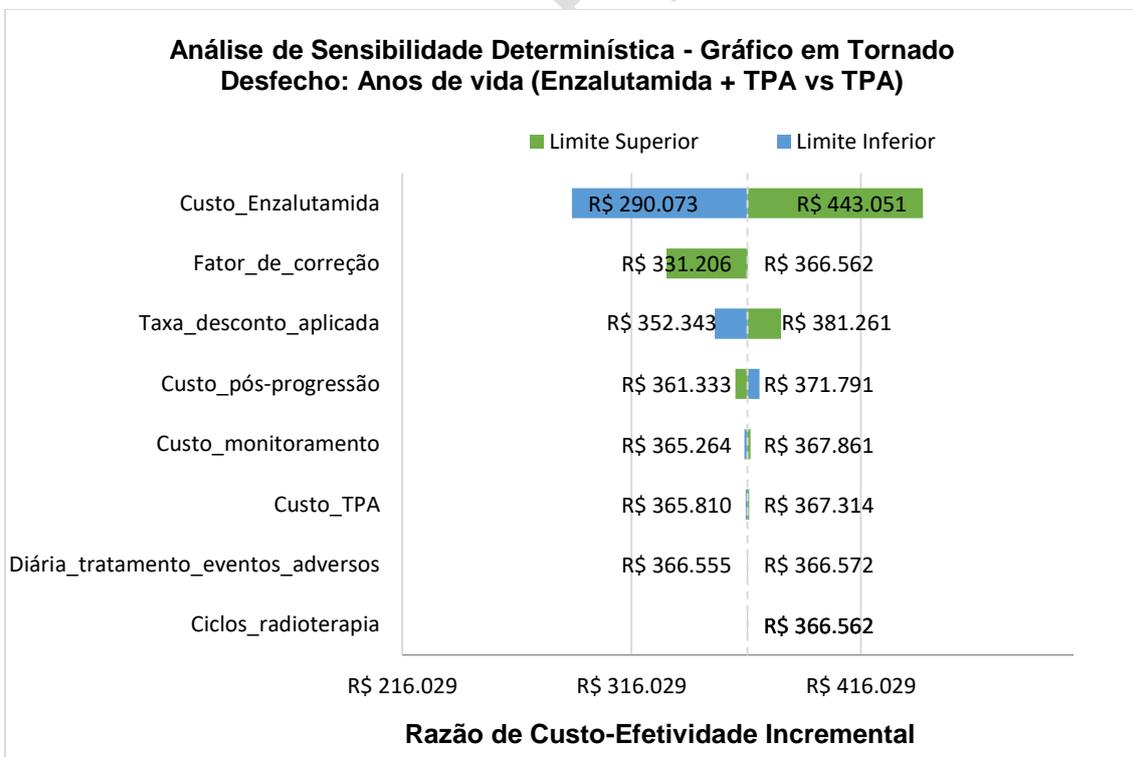


Figura A 46. Diagrama de tornado de enzalutamida para CPRCnm (desfecho: AV ganho).
Fonte: elaboração própria.

Câncer de próstata resistente à castração e metastático e virgem de quimioterapia

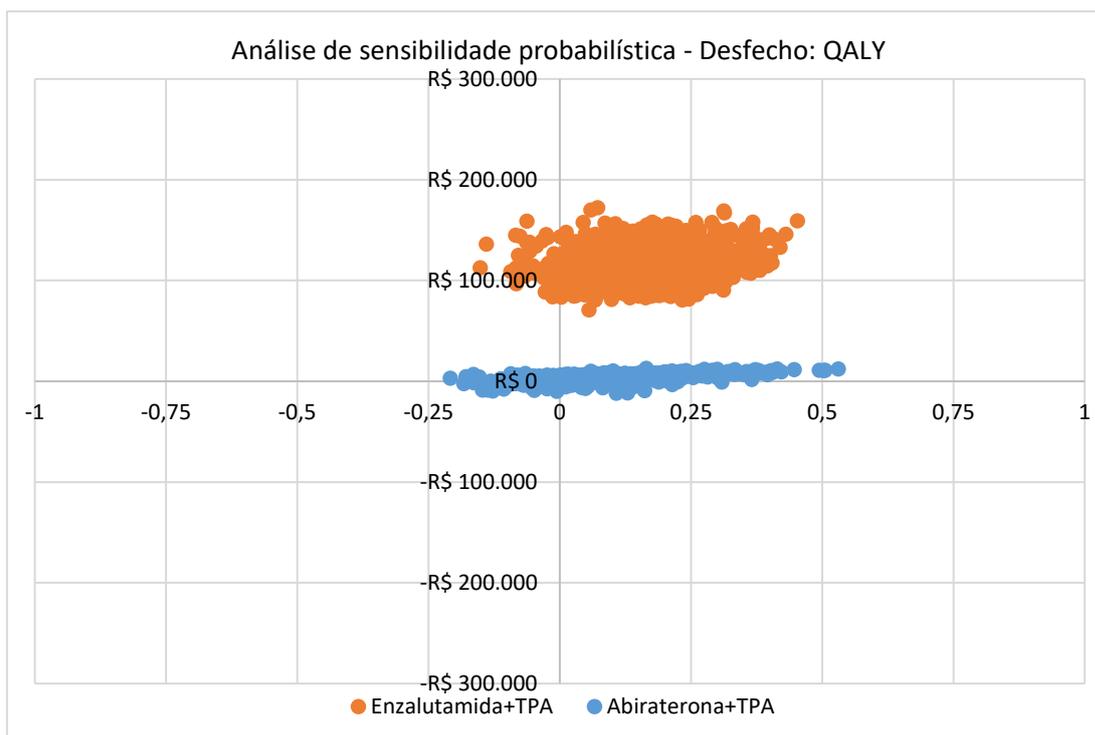


Figura A 47. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

Fonte: elaboração própria.

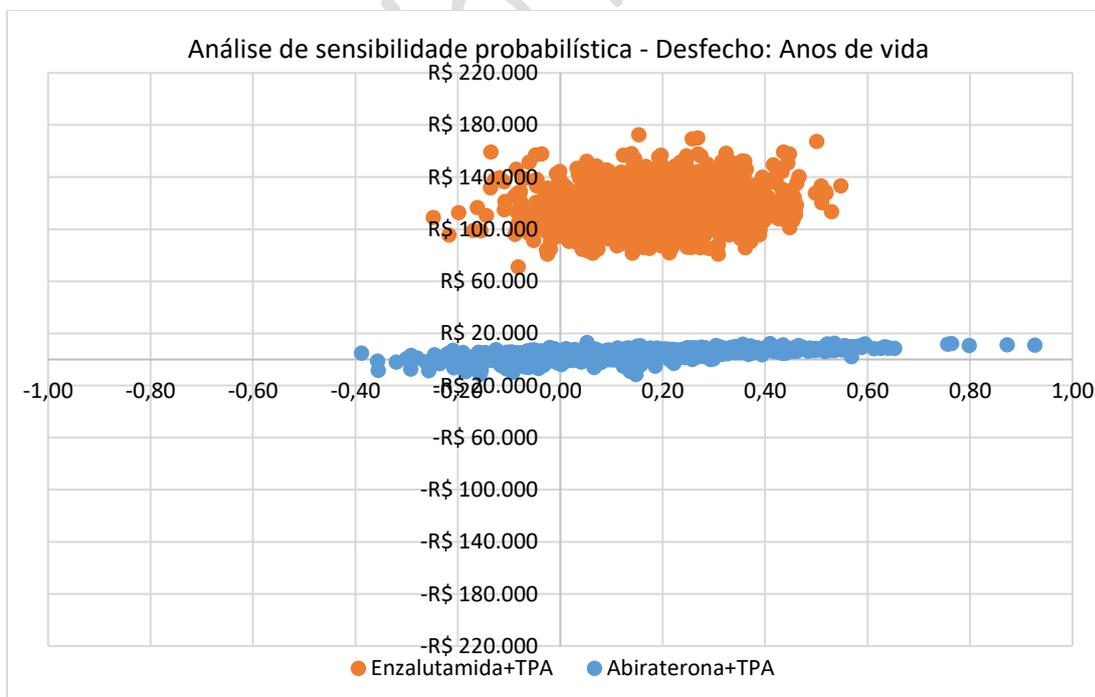


Figura A 48. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: anos de vida - AV).

Fonte: elaboração própria.

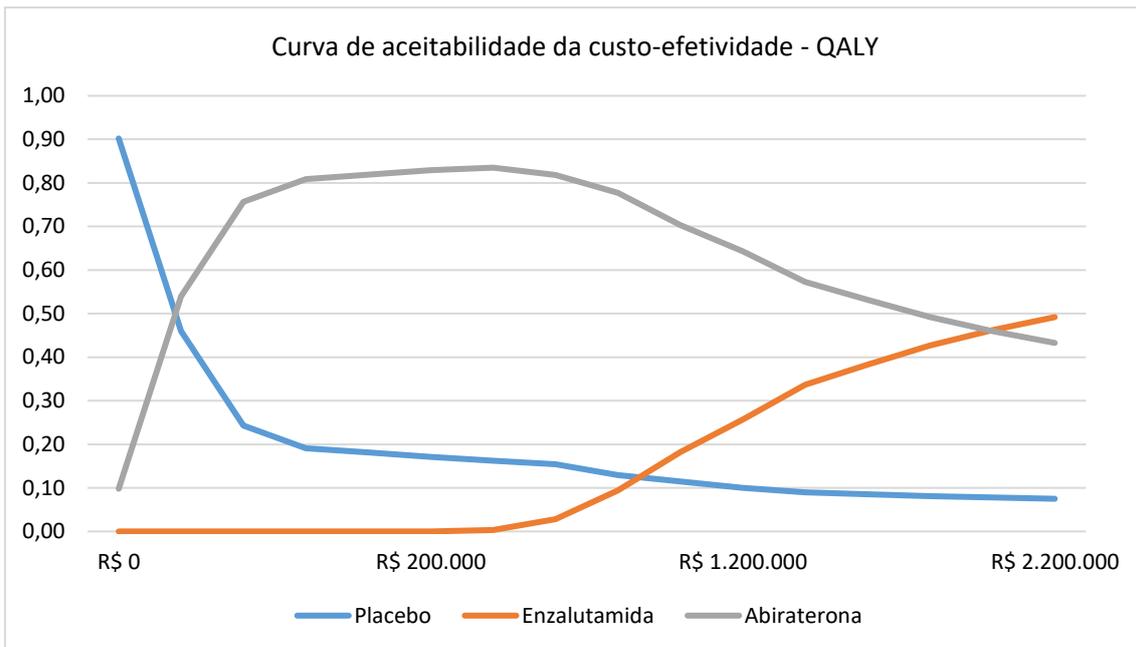


Figura A 49. Curva de aceitabilidade para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).

Fonte: elaboração própria.

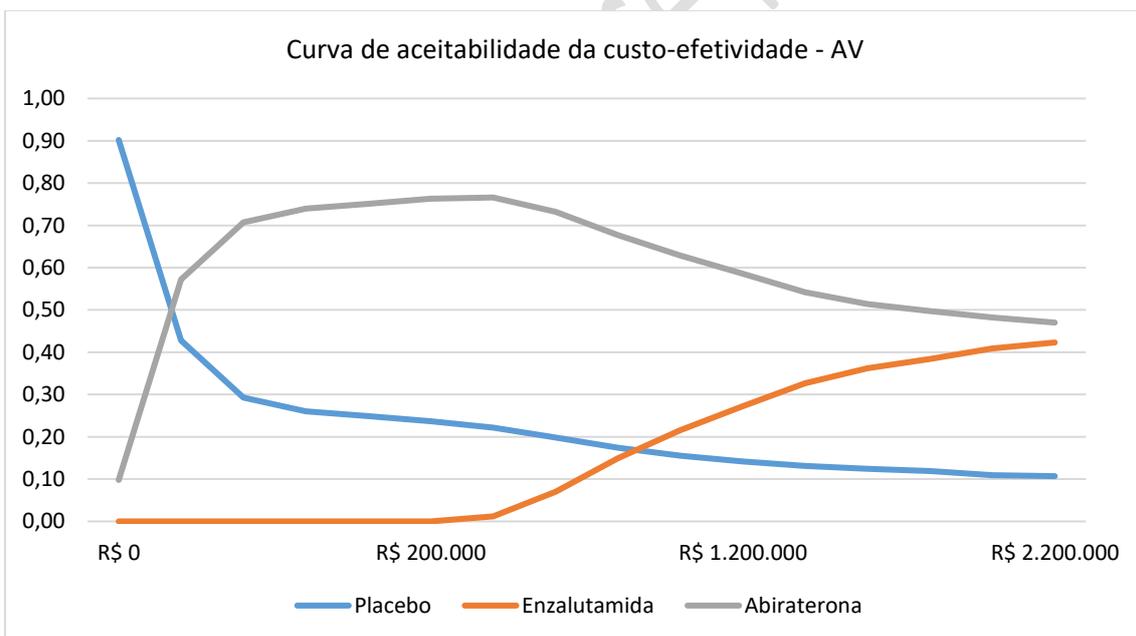


Figura A 50. Curva de aceitabilidade para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: anos de vida – AV).

Fonte: elaboração própria.

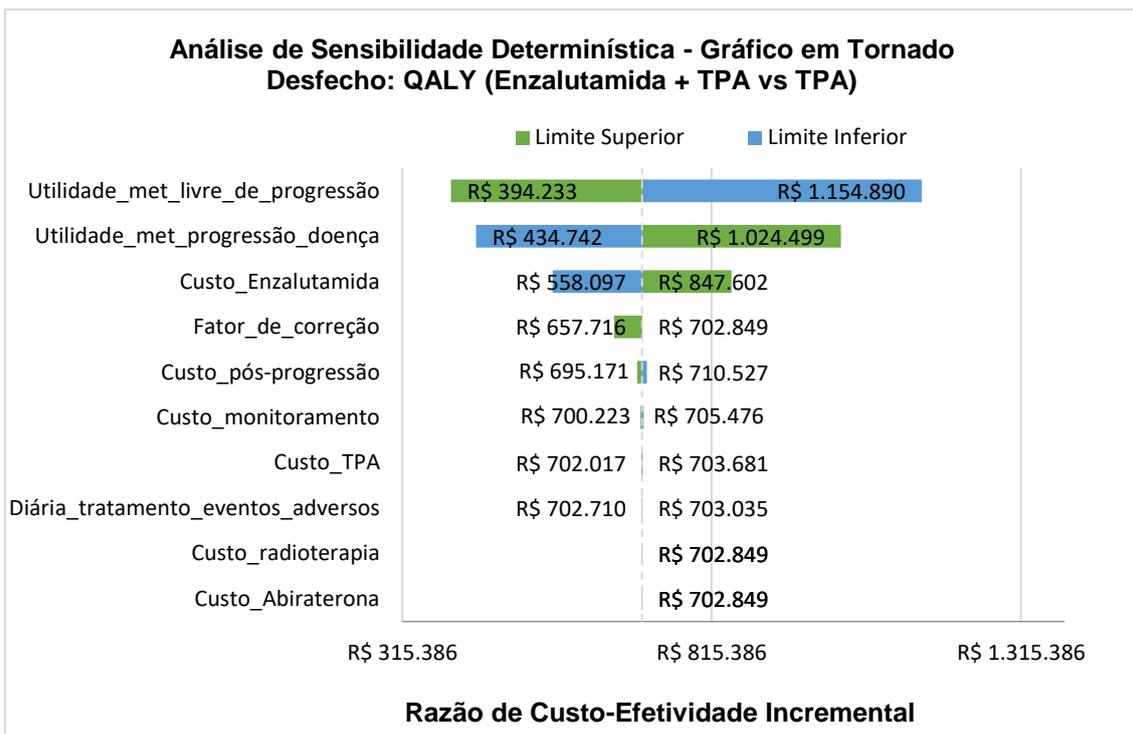


Figura A 51. Diagrama de torna para enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

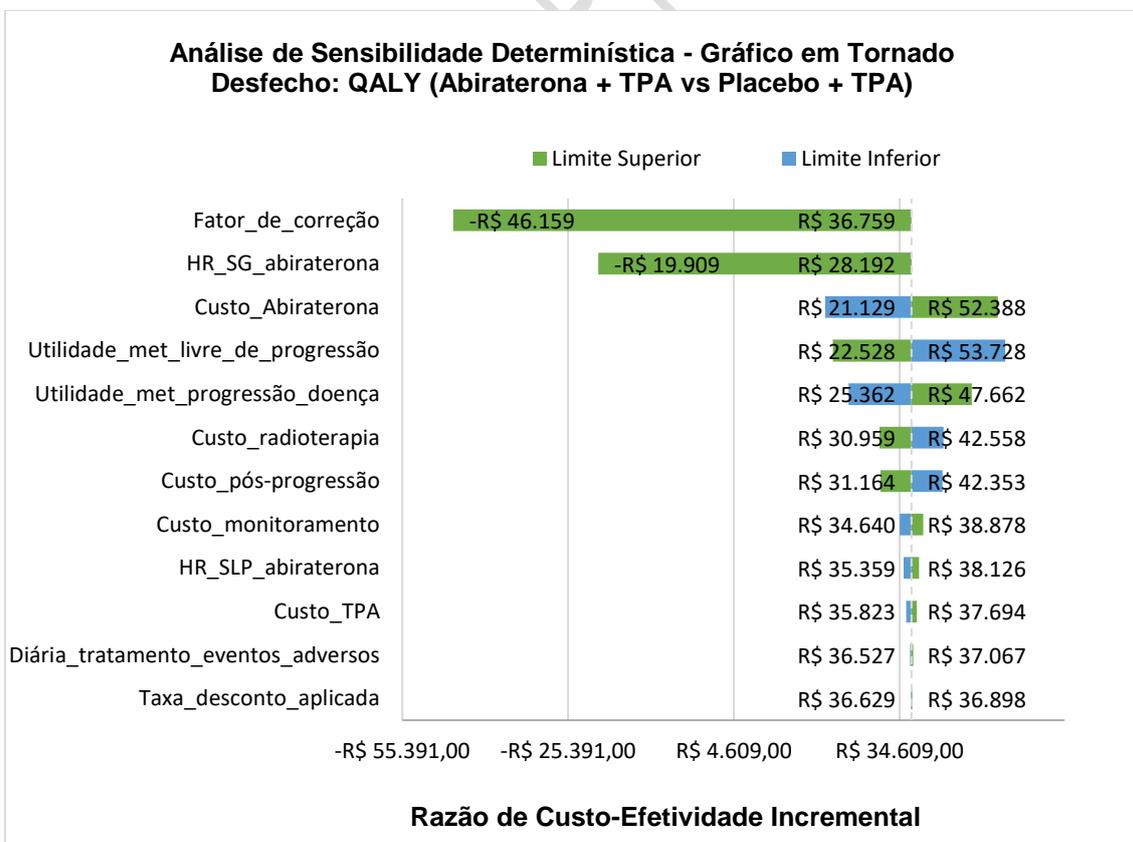


Figura A 52. Diagrama de torna para abiraterona para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

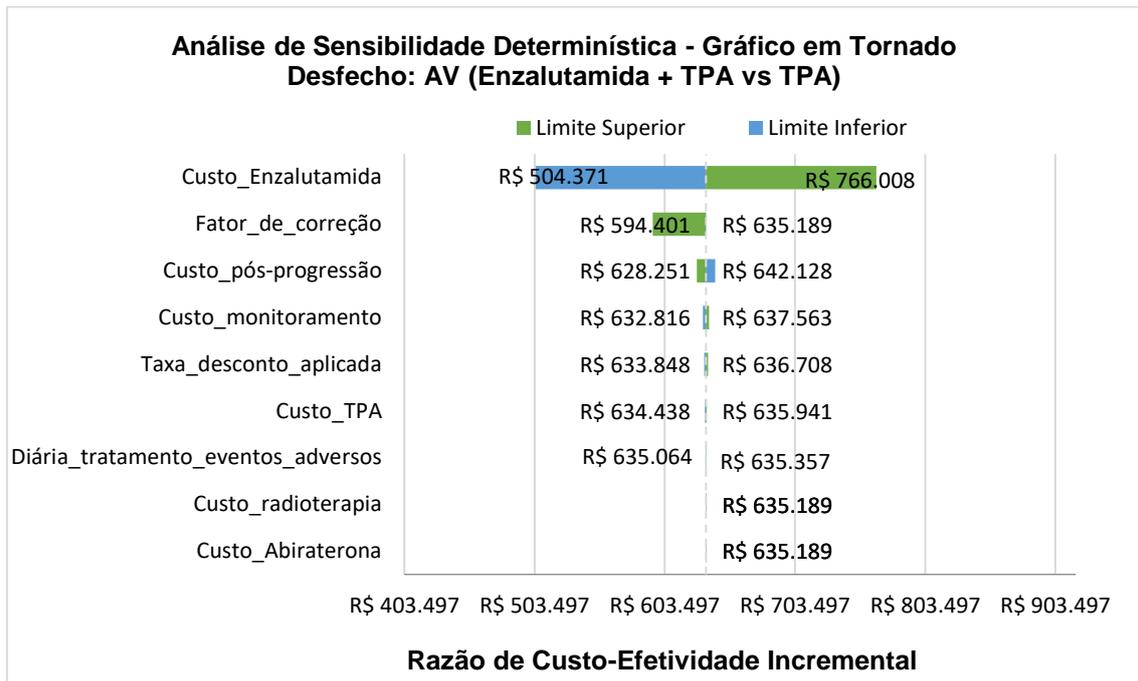


Figura A 53. Diagrama de torna para enzalutamida para CPRCm e virgem de quimioterapia (desfecho: AV ganho).

Fonte: elaboração própria.

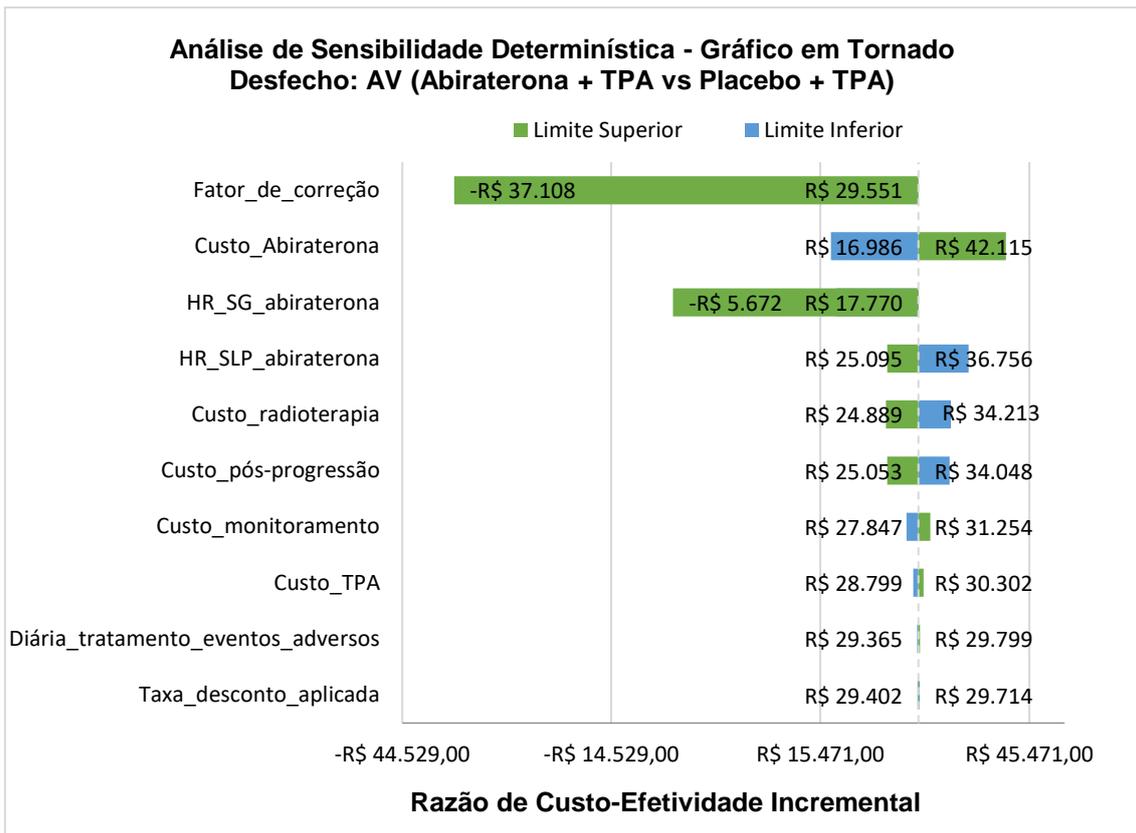


Figura A 54. Diagrama de torna para abiraterona para CPRcM e virgem de quimioterapia (desfecho: AV ganho).

Fonte: elaboração própria.

Câncer de próstata resistente à castração e metastático com uso de terapia prévia

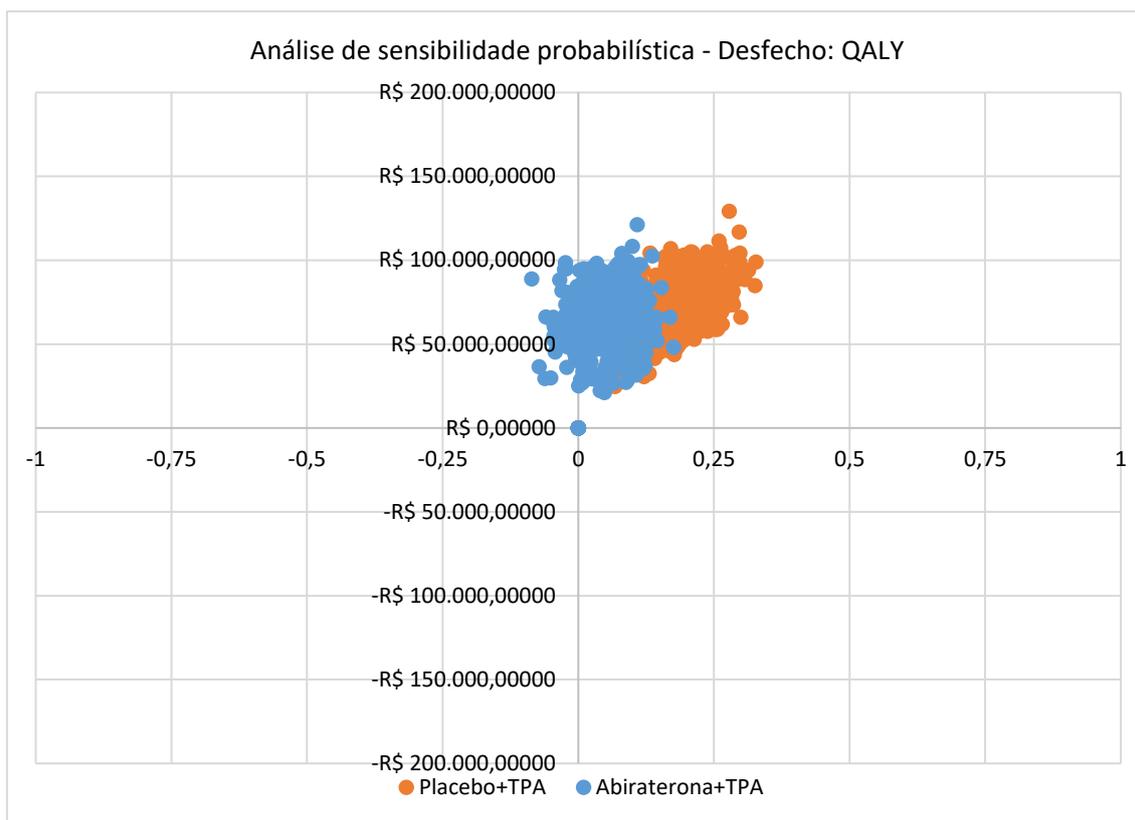


Figura A 55. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade - QALY).

Fonte: elaboração própria.

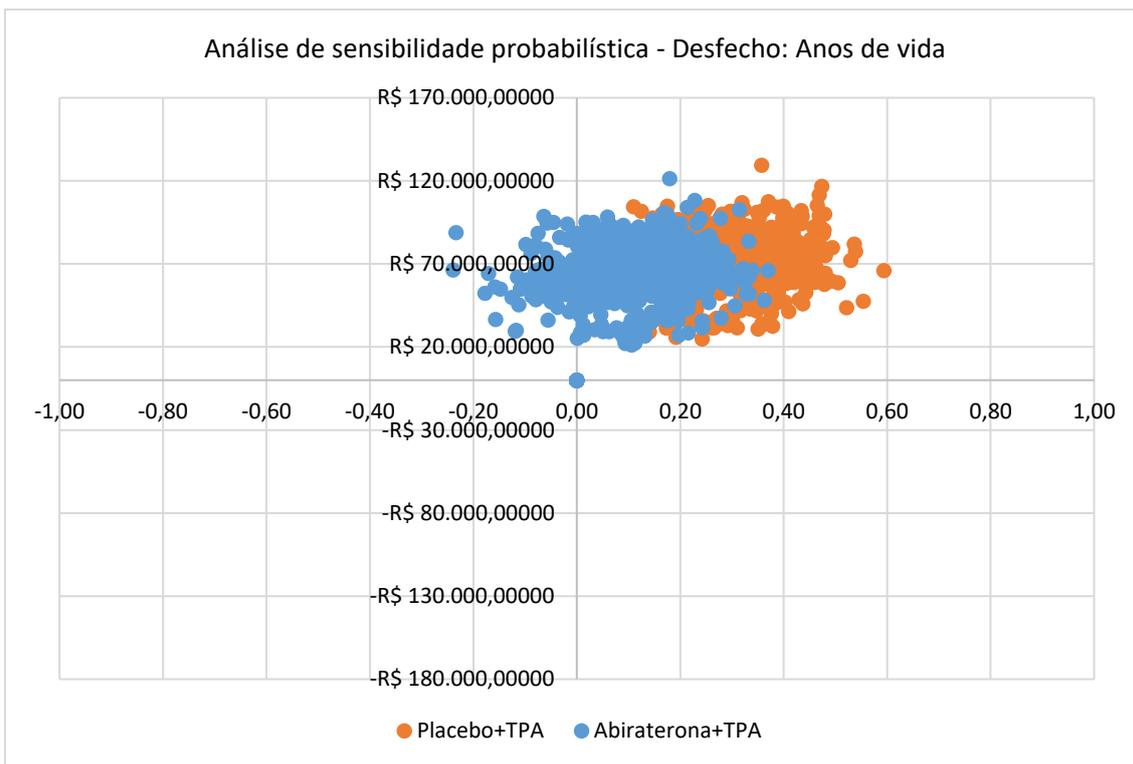


Figura A 56. Gráfico de dispersão da análise de sensibilidade probabilística (desfecho: anos de vida - AV).

Fonte: elaboração própria.

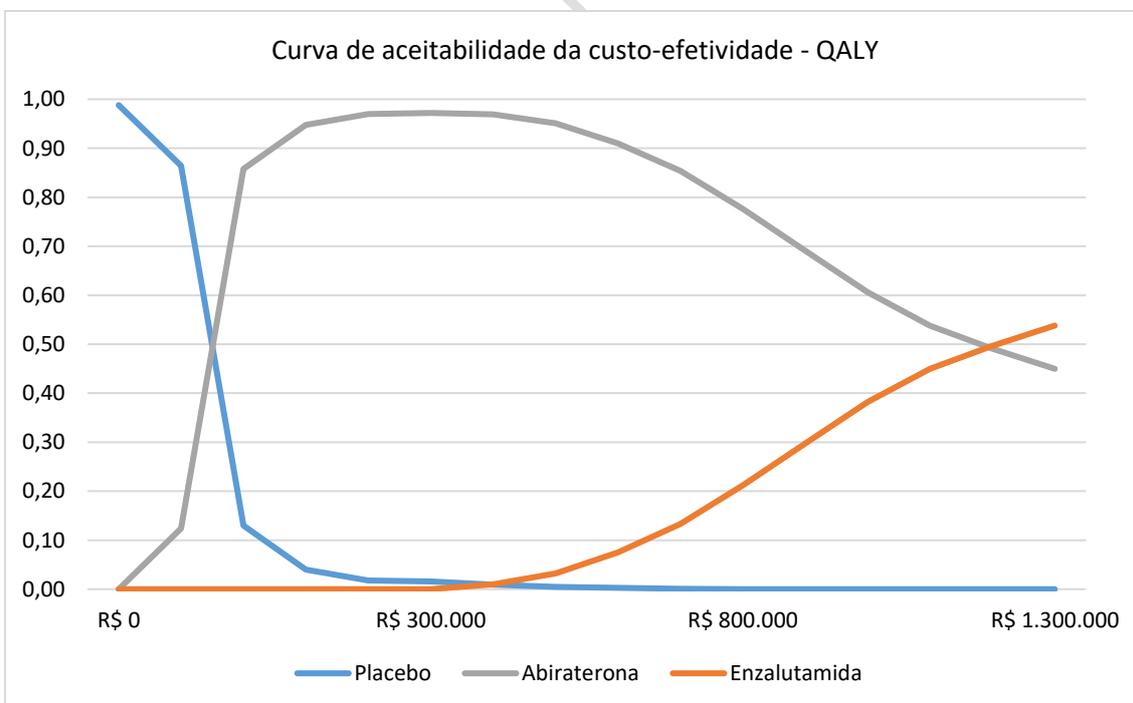


Figura A 57. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida ajustado a qualidade – QALY).

Fonte: elaboração própria.

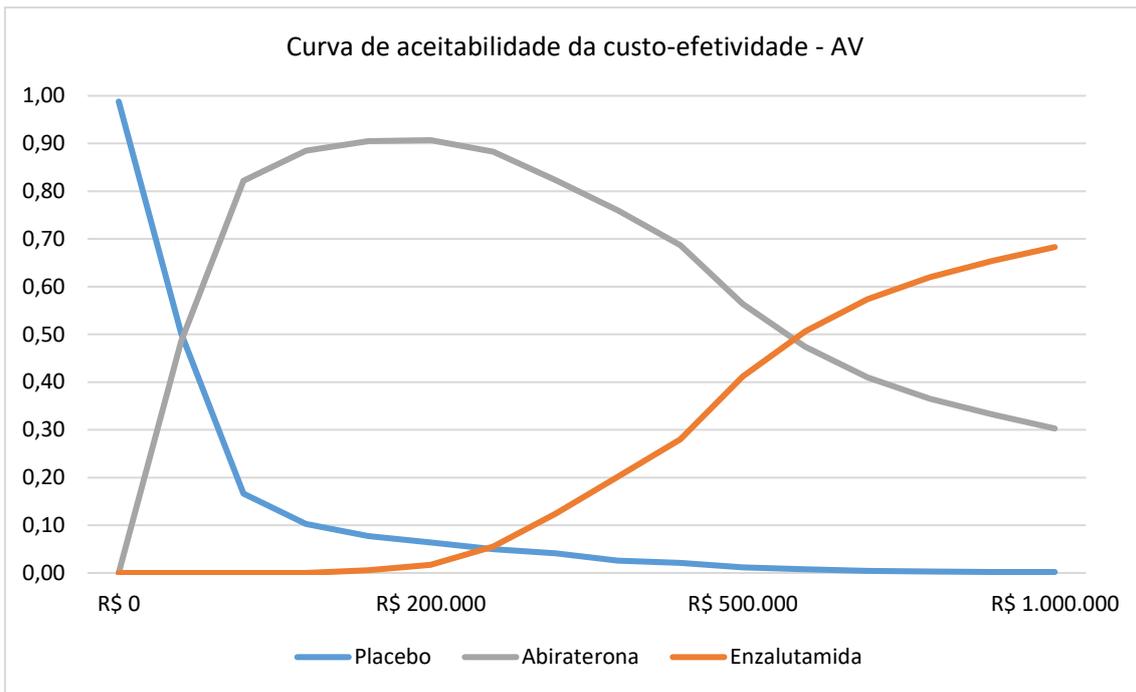


Figura A 58. Curva de aceitabilidade (desfecho: anos de vida – AV).

Fonte: elaboração própria.

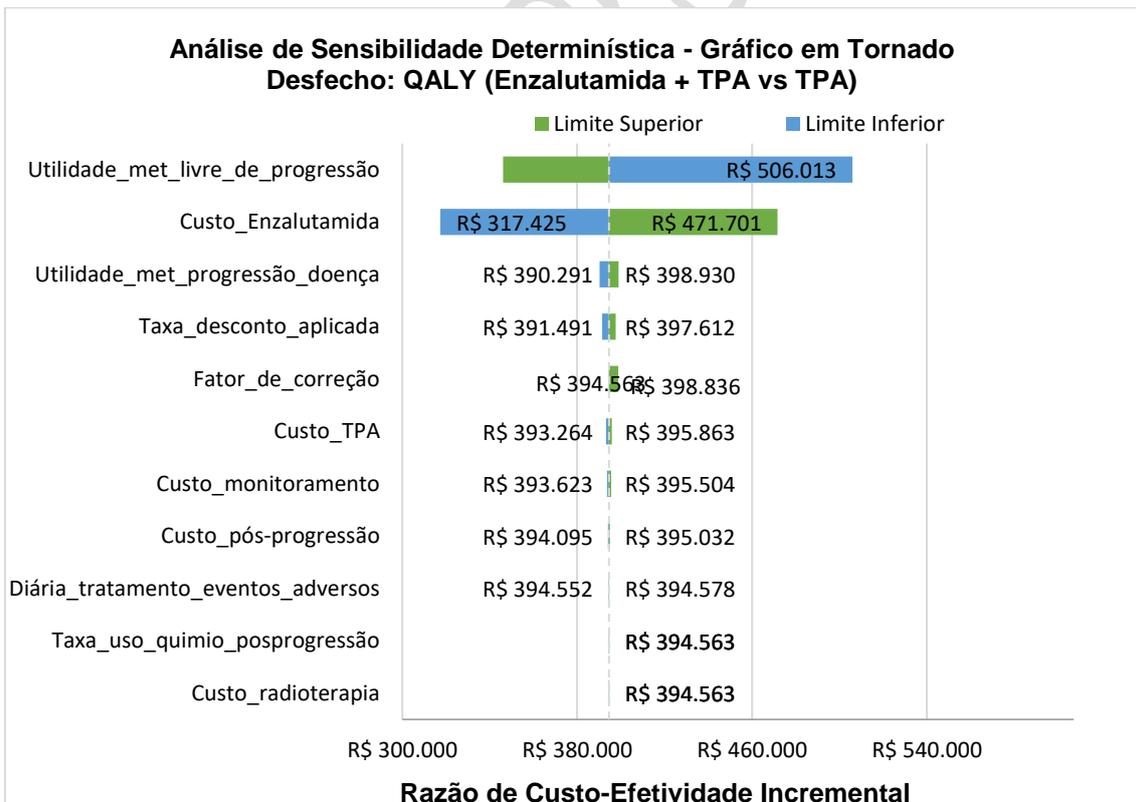


Figura A 59. Diagrama de tornado para enzalutamida para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

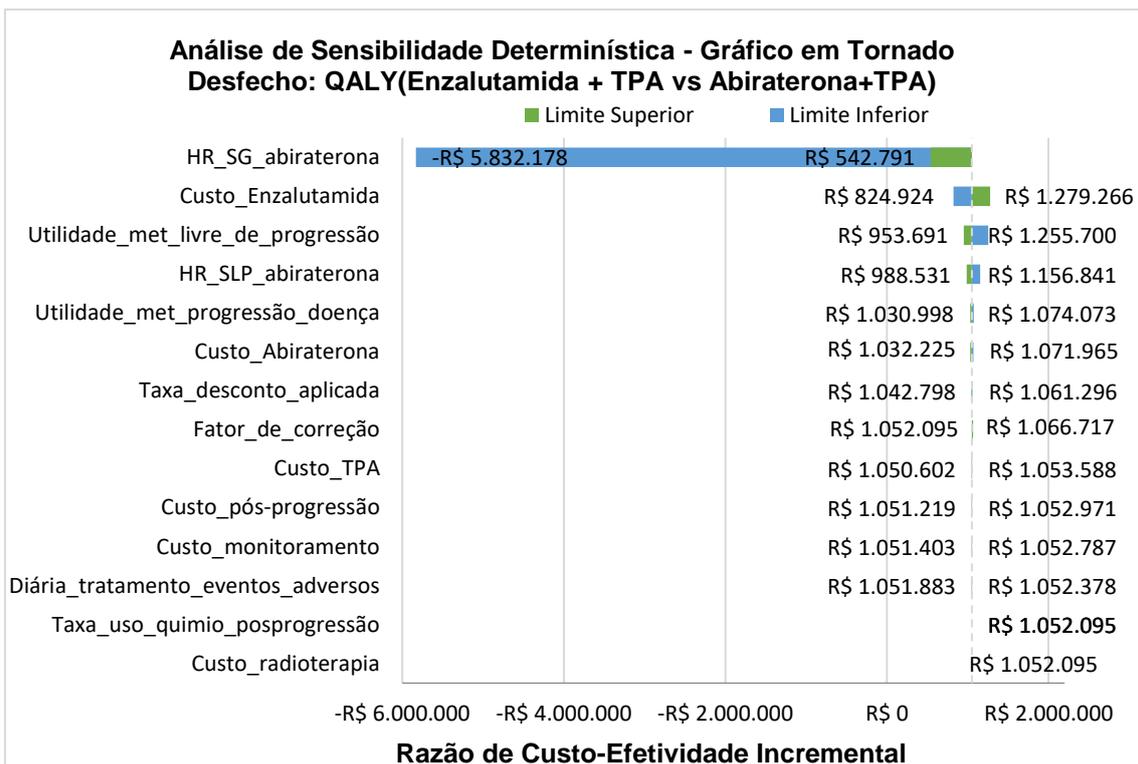


Figura A 60. Diagrama de tornado para abiraterona para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

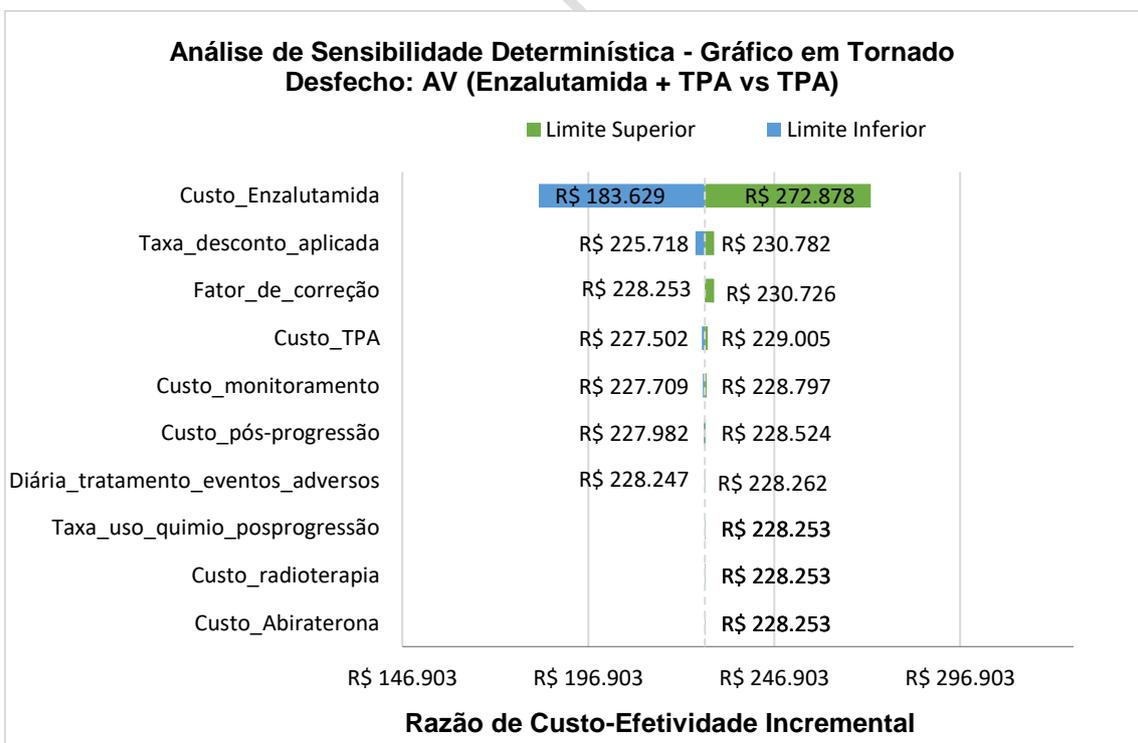


Figura A 61. Diagrama de tornado para enzalutamida para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: AV ganho).

Fonte: elaboração própria.

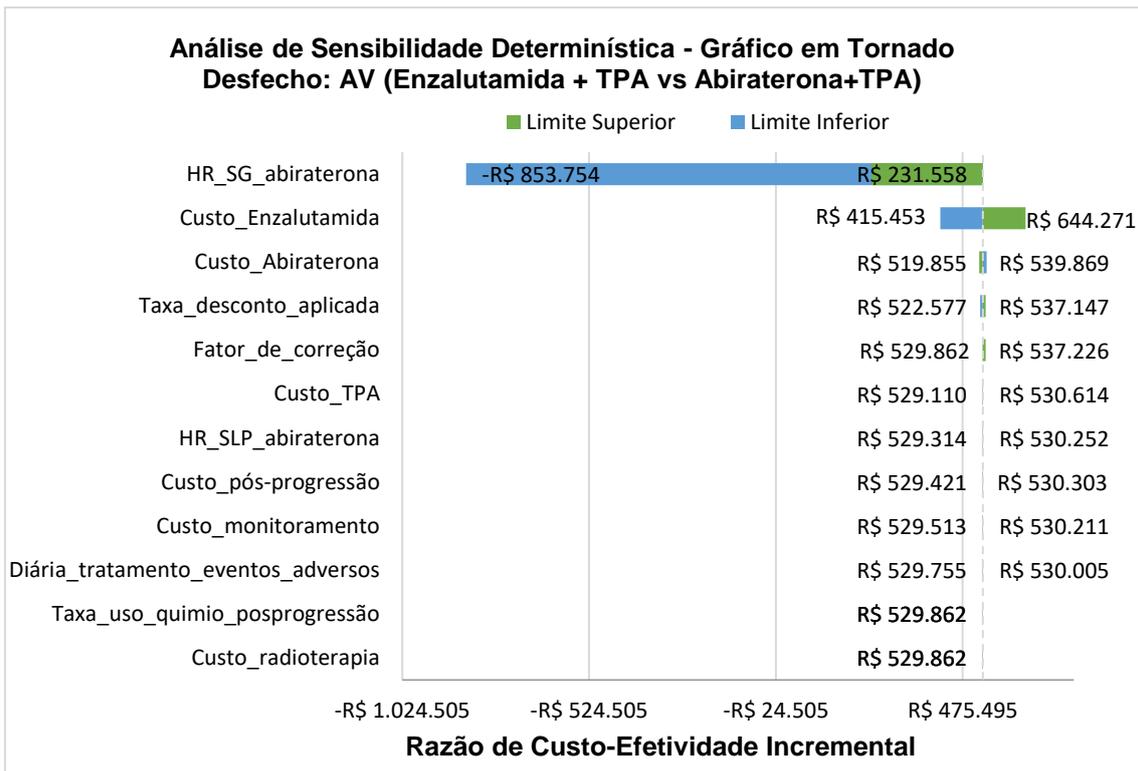


Figura A 62. Diagrama de tornado para abiraterona para CPRCm com uso de quimioterapia prévia (desfecho: QALY ganho).

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 13 – Resultados das análises de sensibilidade de impacto orçamentário

Câncer de próstata resistente à castração e não metastático

Tabela A 18. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3 para CPRCnm (*market share* agressivo e considerando todos os custos em saúde).

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Apalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 8.930.536	R\$ 22.497.763	R\$ 38.040.261	R\$ 53.154.569	R\$ 66.273.132	R\$ 188.896.262
Cenário alternativo 3	R\$ 38.346.141	R\$ 108.905.962	R\$ 200.633.484	R\$ 310.429.371	R\$ 433.196.186	R\$ 1.091.511.143
Impacto orçamentário	R\$ 29.415.604	R\$ 86.408.200	R\$ 162.593.222	R\$ 257.274.802	R\$ 366.923.053	R\$ 902.614.882
Darolutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 8.930.536	R\$ 21.803.608	R\$ 35.353.614	R\$ 48.814.619	R\$ 59.558.743	R\$ 174.461.120
Cenário alternativo 3	R\$ 24.139.706	R\$ 67.035.448	R\$ 119.571.558	R\$ 182.223.607	R\$ 251.069.354	R\$ 644.039.673
Impacto orçamentário	R\$ 15.209.170	R\$ 45.231.840	R\$ 84.217.944	R\$ 133.408.988	R\$ 191.510.611	R\$ 469.578.553
Enzalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 8.930.536	R\$ 22.967.257	R\$ 37.713.979	R\$ 51.385.022	R\$ 62.866.963	R\$ 183.863.757
Cenário alternativo 3	R\$ 33.097.447	R\$ 94.090.237	R\$ 171.327.749	R\$ 261.433.969	R\$ 359.880.470	R\$ 919.829.873
Impacto orçamentário	R\$ 24.166.911	R\$ 71.122.980	R\$ 133.613.771	R\$ 210.048.948	R\$ 297.013.506	R\$ 735.966.115

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

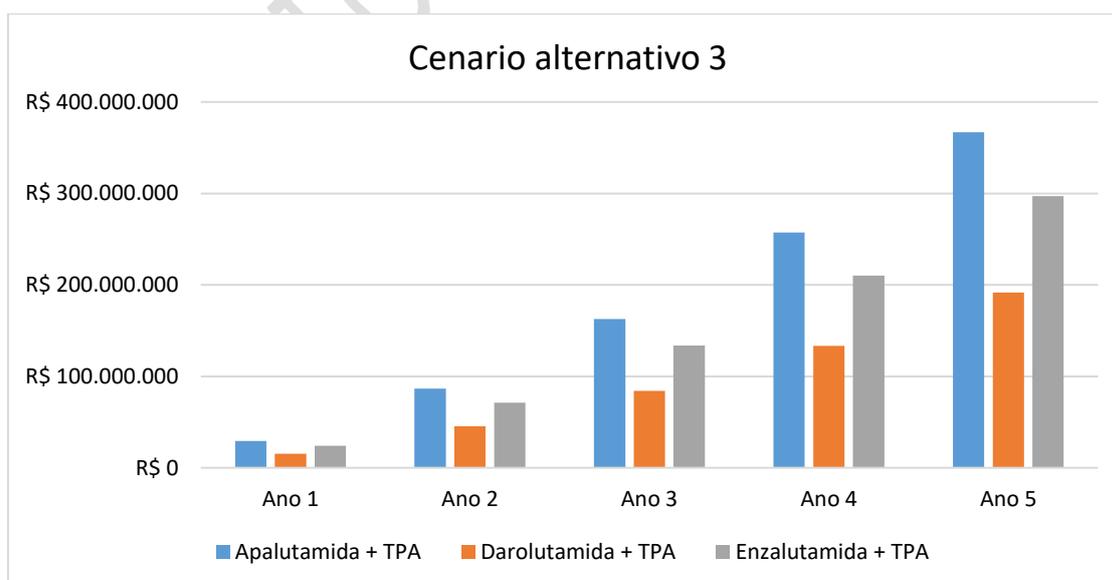


Figura A 63. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 3, considerando *market share* agressivo e todos os custos diretos em saúde).

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 19. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 4 para CPRCnm (considerando *market share* agressivo e apenas custos das tecnologias).

Custos						
	Ano	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Apalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 5.495.647	R\$ 8.792.892	R\$ 10.647.756	R\$ 11.466.465	R\$ 12.069.014	R\$ 48.471.773
Cenário alternativo4	R\$ 35.598.229	R\$ 95.618.904	R\$ 176.446.445	R\$ 274.906.954	R\$ 388.298.597	R\$ 970.869.129
Impacto orçamentário	R\$ 30.102.582	R\$ 86.826.013	R\$ 165.798.689	R\$ 263.440.489	R\$ 376.229.583	R\$ 922.397.356
Darolutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 5.495.647	R\$ 9.029.975	R\$ 11.359.814	R\$ 12.898.927	R\$ 13.992.857	R\$ 52.777.220
Cenário alternativo 4	R\$ 21.391.795	R\$ 54.343.081	R\$ 97.808.765	R\$ 150.113.740	R\$ 211.066.669	R\$ 534.724.049
Impacto orçamentário	R\$ 15.896.147	R\$ 45.313.106	R\$ 86.448.951	R\$ 137.214.813	R\$ 197.073.812	R\$ 481.946.829
Enzalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 5.495.647	R\$ 8.608.693	R\$ 10.506.076	R\$ 11.587.142	R\$ 12.492.908	R\$ 48.690.465
Cenário alternativo 4	R\$ 30.349.536	R\$ 80.331.808	R\$ 147.512.570	R\$ 227.418.865	R\$ 317.630.215	R\$ 803.242.994
Impacto orçamentário	R\$ 24.853.889	R\$ 71.723.115	R\$ 137.006.494	R\$ 215.831.723	R\$ 305.137.307	R\$ 754.552.529

Fonte: elaboração própria. Legenda: TPA: terapia de privação androgênica.

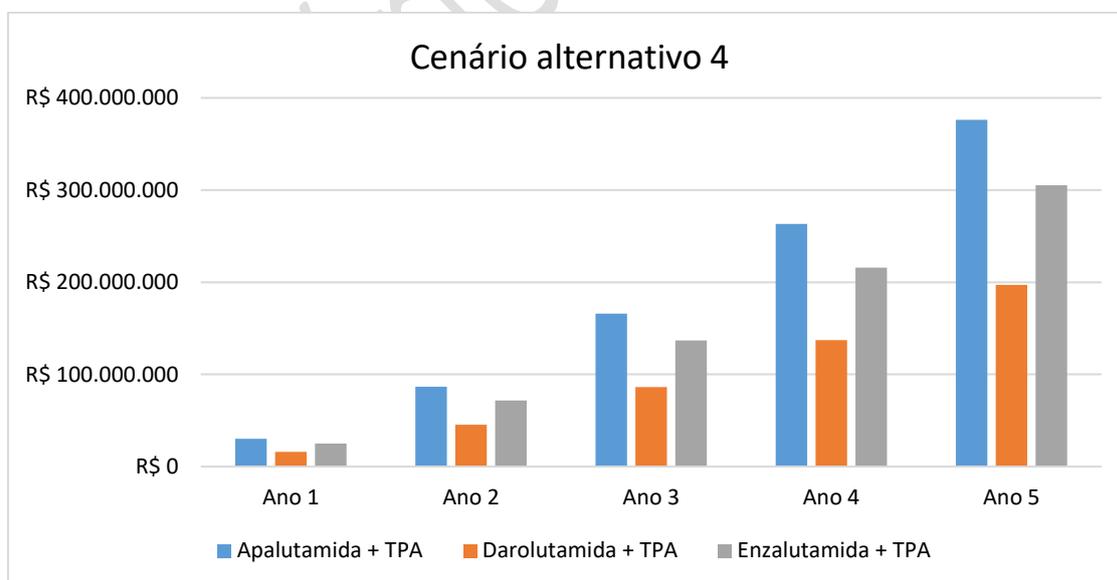


Figura A 64. Comparação entre impacto orçamentário incremental para CPRCnm (cenário alternativo 4, considerando *market share* agressivo e apenas custos das tecnologias).

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 20. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos 5 e 6 para CPRCnm.

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Considerando todos os custos envolvidos						
Cenário de referência	R\$ 8.930.536	R\$ 22.967.257	R\$ 37.713.979	R\$ 51.385.022	R\$ 62.866.963	R\$ 183.863.757
Cenário alternativo 3	R\$ 20.739.306	R\$ 56.706.656	R\$ 100.995.574	R\$ 151.357.201	R\$ 204.562.110	R\$ 534.360.847
Impacto orçamentário	R\$ 11.808.770	R\$ 33.739.398	R\$ 63.281.595	R\$ 99.972.179	R\$ 141.695.146	R\$ 350.497.089
Considerando apenas custos das tecnologias						
Cenário de referência	R\$ 5.495.647	R\$ 8.608.693	R\$ 10.506.076	R\$ 11.587.142	R\$ 12.492.908	R\$ 48.690.465
Cenário alternativo 3	R\$ 17.304.417	R\$ 42.605.914	R\$ 75.435.247	R\$ 114.428.467	R\$ 158.622.834	R\$ 408.396.879
Impacto orçamentário	R\$ 11.808.770	R\$ 33.997.222	R\$ 64.929.171	R\$ 102.841.325	R\$ 146.129.926	R\$ 359.706.413

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Relatório Preliminar

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 1 - Apalutamida + TPA

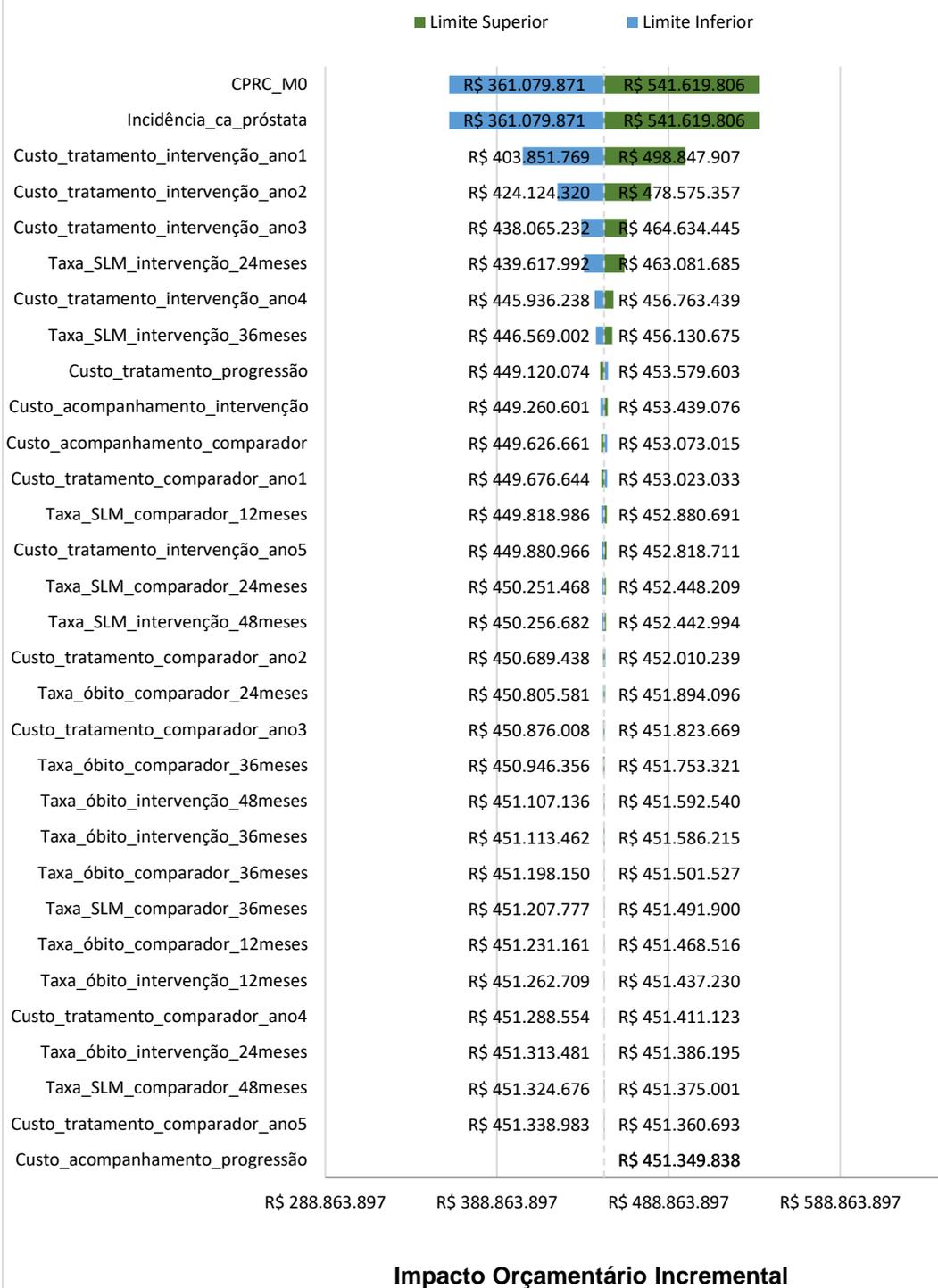


Figura A 65. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para apalutamida + TPA (cenário alternativo 1).

Fonte: elaboração própria.

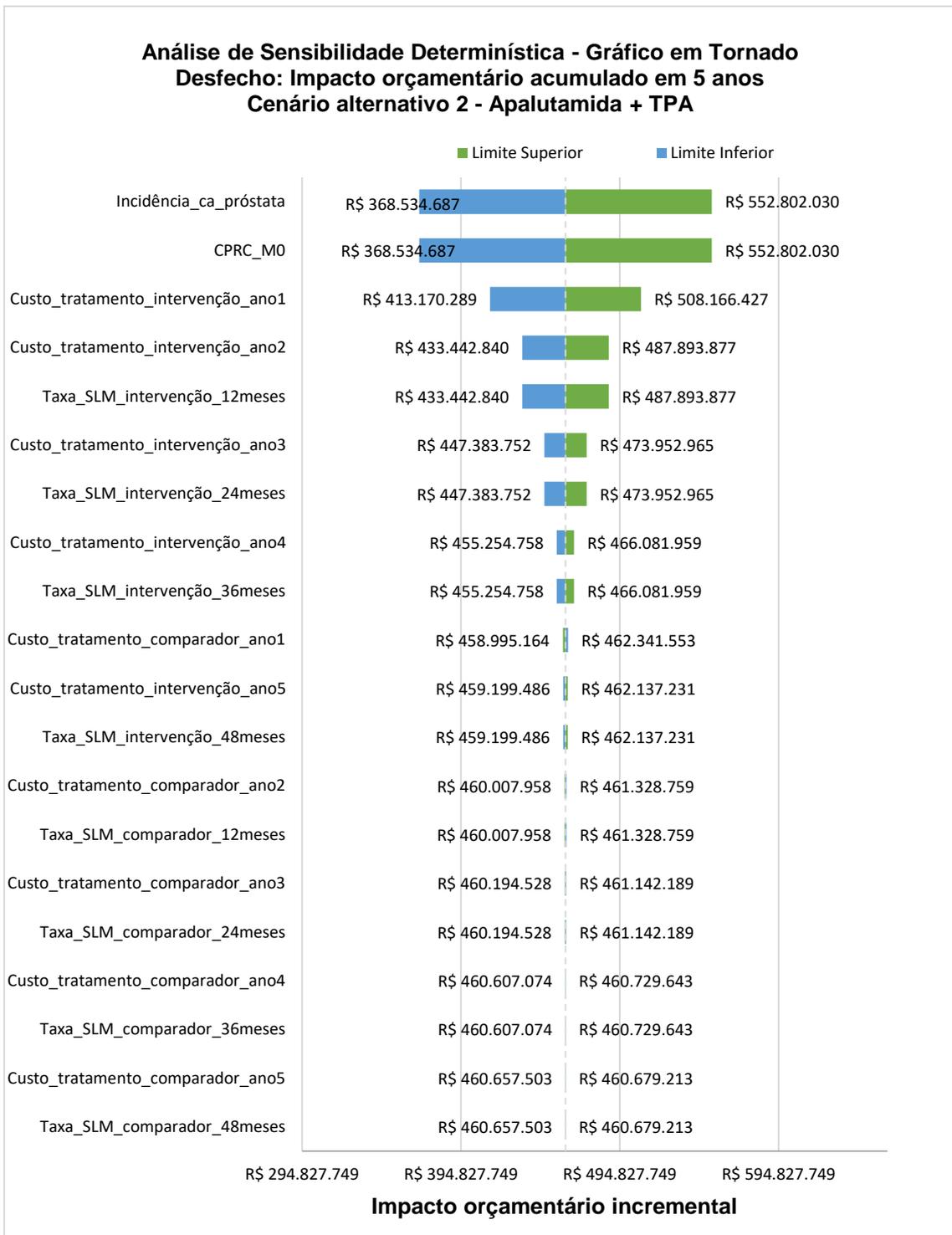


Figura A 66. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para apalutamida + TPA (cenário alternativo 2).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 1 - Darolutida + TPA

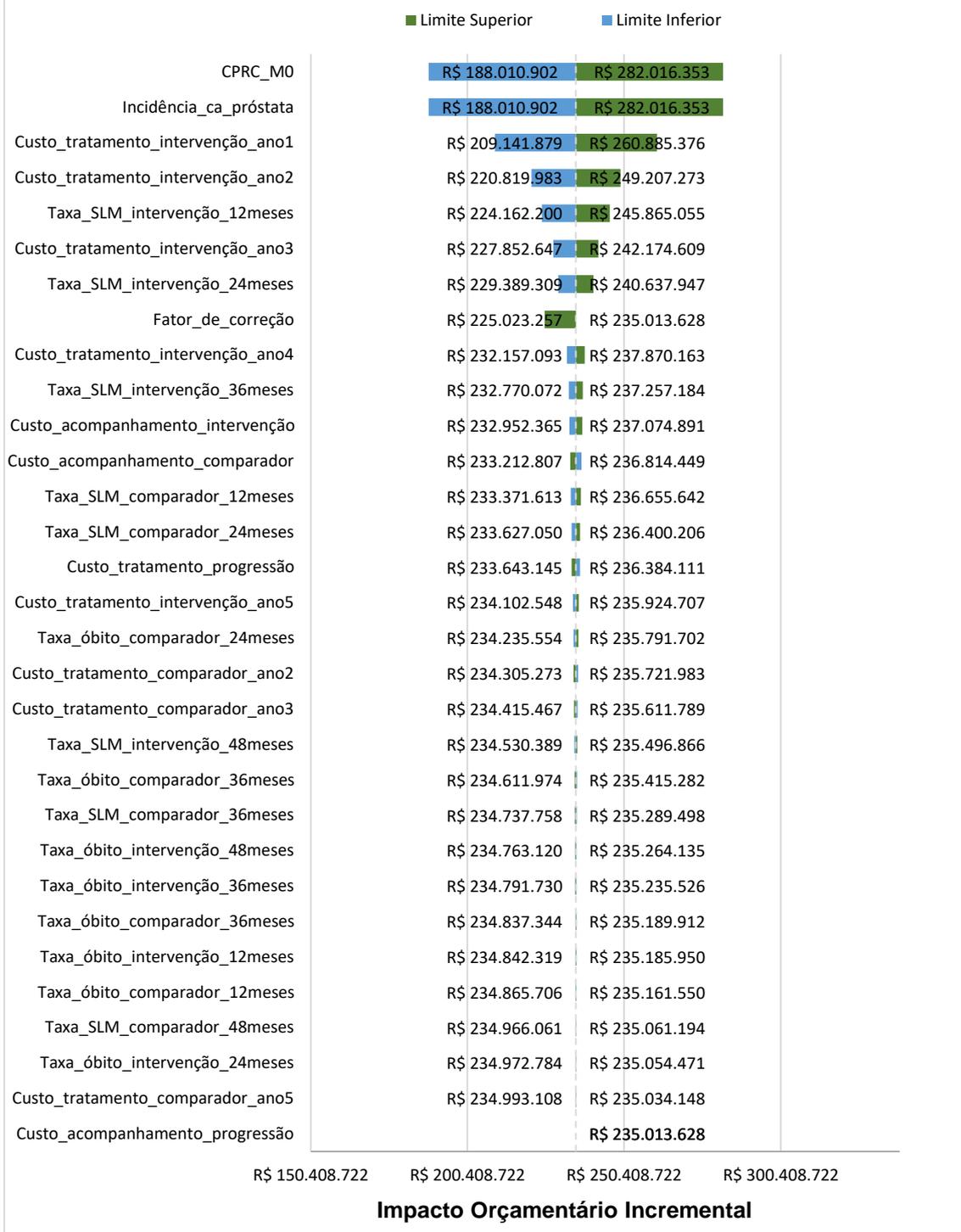


Figura A 67. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para darolutamida + TPA (cenário alternativo 1).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 2 - Darolutamida + TPA

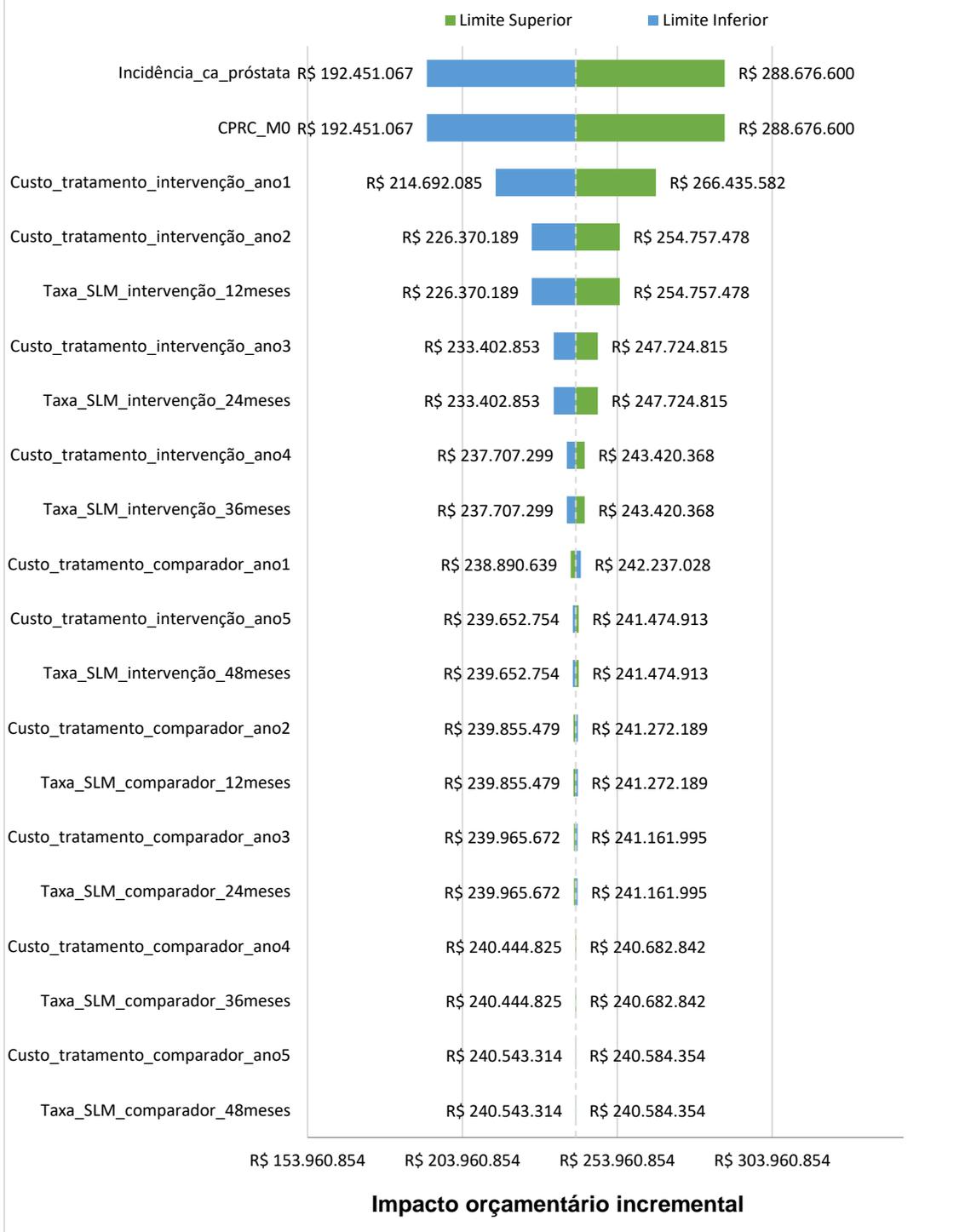


Figura A 68. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para darolutamida + TPA (cenário alternativo 2).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 1 - Enzalutamida + TPA

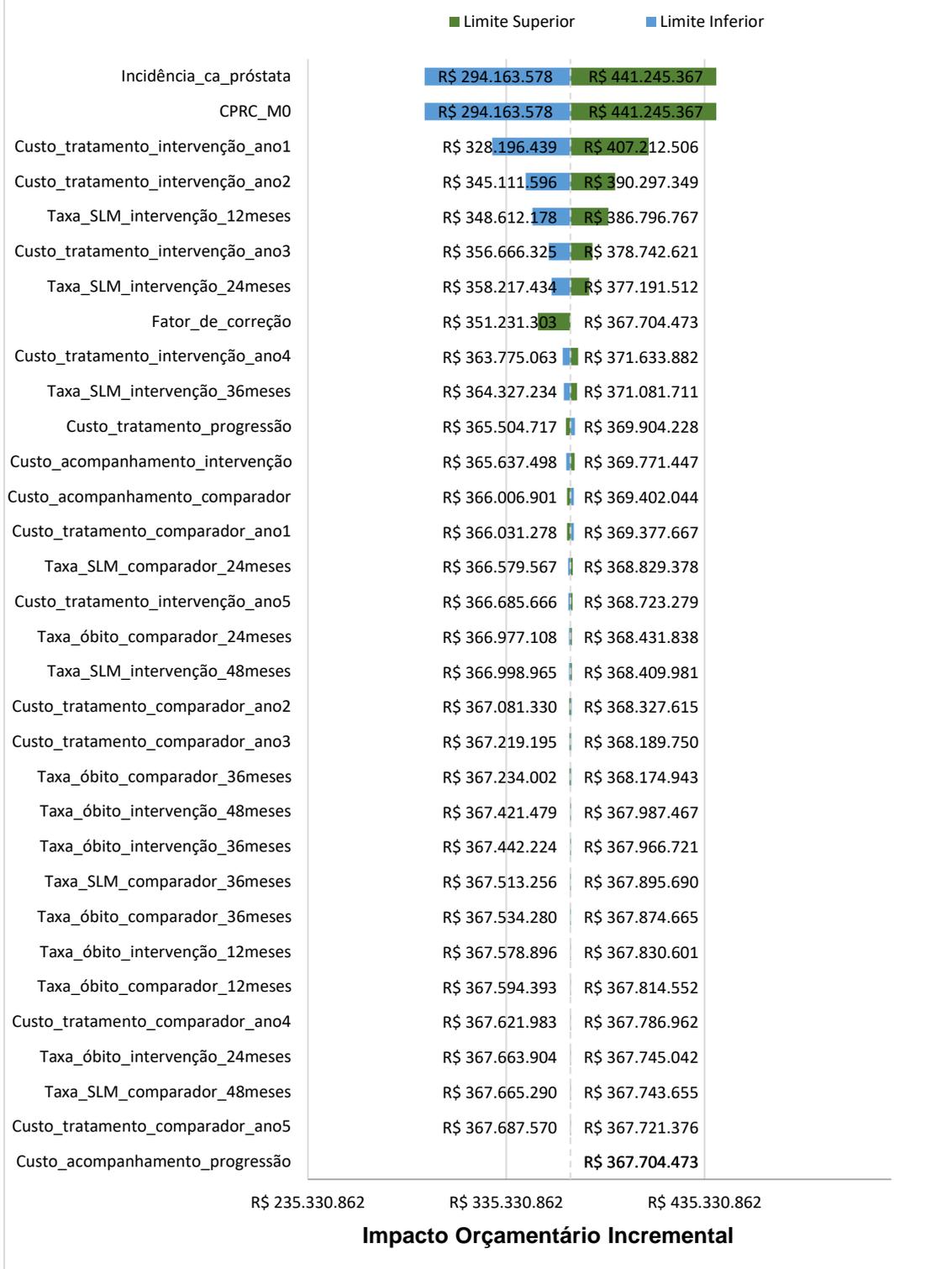


Figura A 69. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 1).

Fonte: elaboração própria.

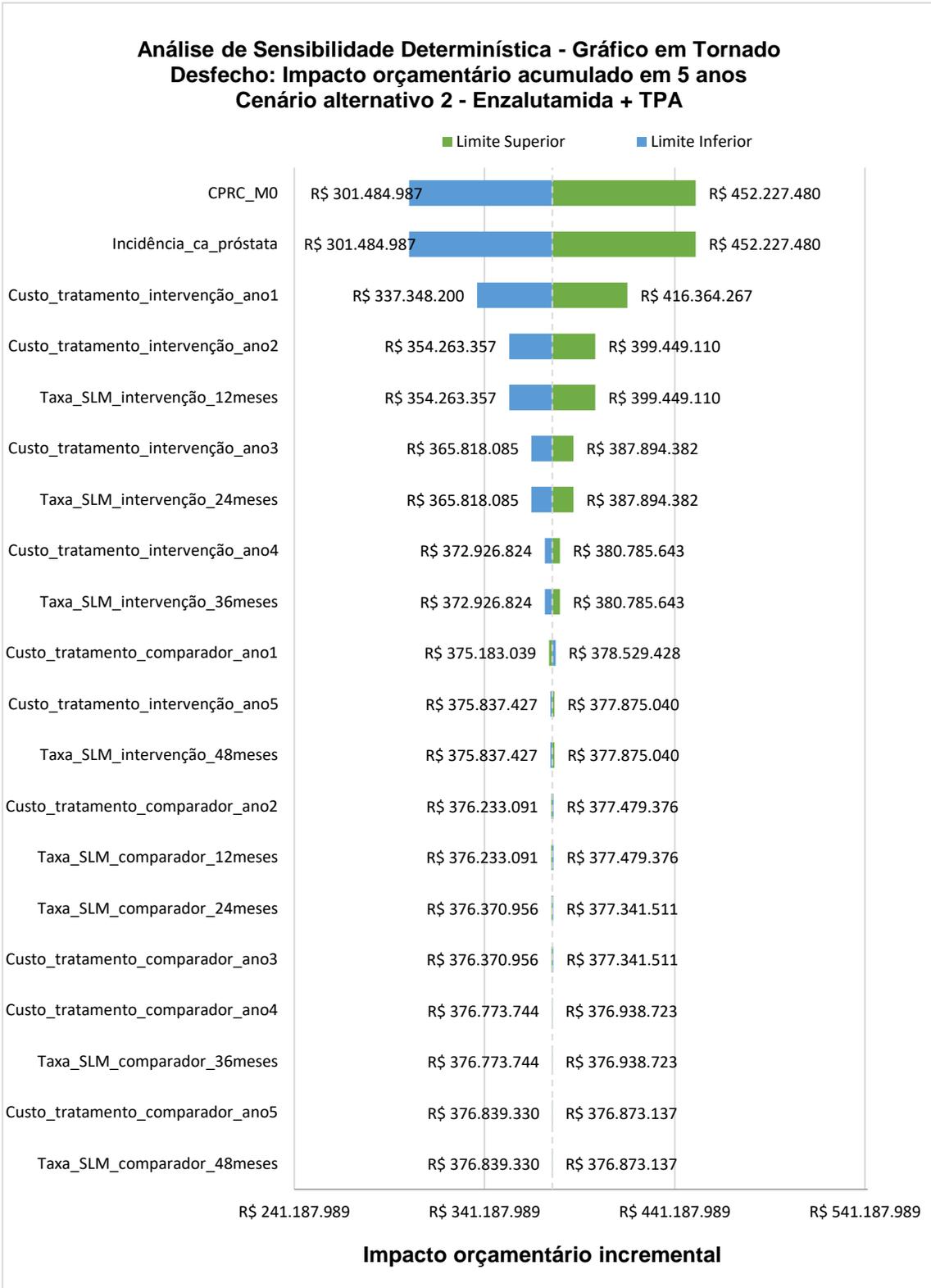


Figura A 70. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 2).

Fonte: elaboração própria.

Câncer de próstata resistente à castração e metastático e virgem de quimioterapia

Tabela A 21. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3 para CPRcM virgens de quimioterapia.

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Abiraterona + TPA						
Cenário de referência	R\$ 96.553.594	R\$ 205.990.045	R\$ 291.606.180	R\$ 336.922.257	R\$ 360.391.775	R\$ 1.291.463.852
Cenário alternativo 3	R\$ 115.535.740	R\$ 281.950.018	R\$ 408.344.891	R\$ 525.590.144	R\$ 610.926.055	R\$ 1.942.346.848
Impacto orçamentário	R\$ 18.982.145	R\$ 75.959.974	R\$ 116.738.711	R\$ 188.667.887	R\$ 250.534.280	R\$ 650.882.996
Enzalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 96.553.594	R\$ 205.990.045	R\$ 291.606.180	R\$ 336.922.257	R\$ 360.391.775	R\$ 1.291.463.852
Cenário alternativo 3	R\$ 357.754.439	R\$ 928.027.657	R\$ 1.562.375.888	R\$ 2.256.763.750	R\$ 2.954.535.477	R\$ 8.059.457.211
Impacto orçamentário	R\$ 261.200.845	R\$ 722.037.612	R\$ 1.270.769.707	R\$ 1.919.841.493	R\$ 2.594.143.702	R\$ 6.767.993.360

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

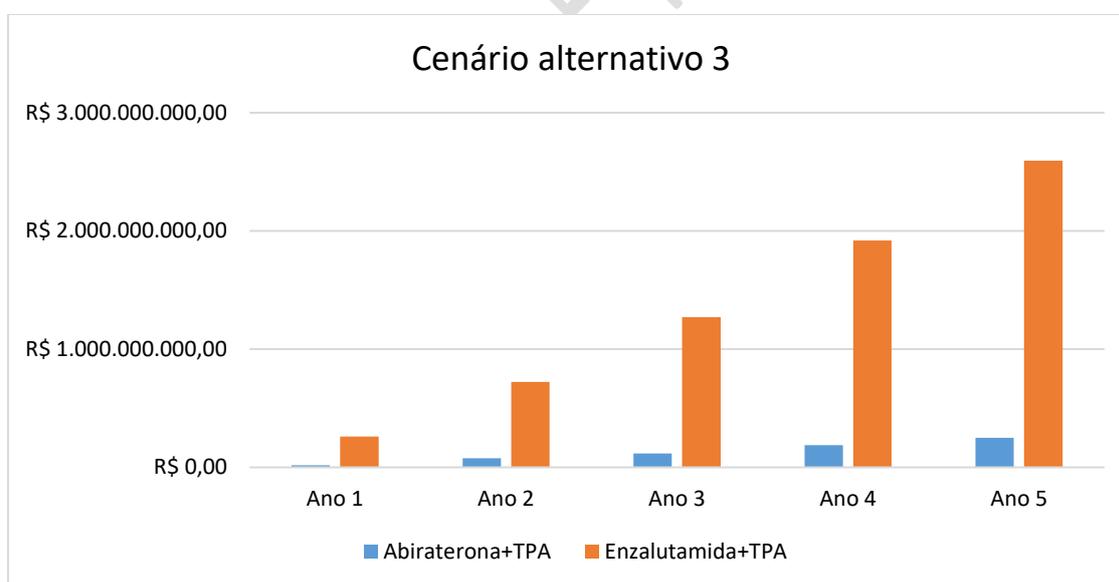


Figura A 71. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 3).

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 22. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 4 para CPRcm virgens de quimioterapia.

Custos						
	Ano	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Abiraterona + TPA						
Cenário de referência	R\$ 59.427.812	R\$ 68.668.451	R\$ 70.110.308	R\$ 71.024.466	R\$ 71.762.565	R\$ 340.993.601
Cenário alternativo 4	R\$ 85.835.113	R\$ 142.311.324	R\$ 205.344.078	R\$ 273.061.187	R\$ 344.166.568	R\$ 1.050.718.271
Impacto orçamentário	R\$ 26.407.302	R\$ 73.642.874	R\$ 135.233.770	R\$ 202.036.721	R\$ 272.404.003	R\$ 709.724.670
Enzalutamida + TPA						
Cenário de referência	R\$ 59.427.812	R\$ 68.668.451	R\$ 70.110.308	R\$ 71.024.466	R\$ 71.762.565	R\$ 340.993.601
Cenário alternativo 4	R\$ 328.053.813	R\$ 791.401.505	R\$ 1.362.251.185	R\$ 2.013.886.786	R\$ 2.718.003.058	R\$ 7.213.596.347
Impacto orçamentário	R\$ 268.626.001	R\$ 722.733.054	R\$ 1.292.140.877	R\$ 1.942.862.321	R\$ 2.646.240.493	R\$ 6.872.602.746

Fonte: elaboração própria. Legenda: TPA: terapia de privação androgênica.

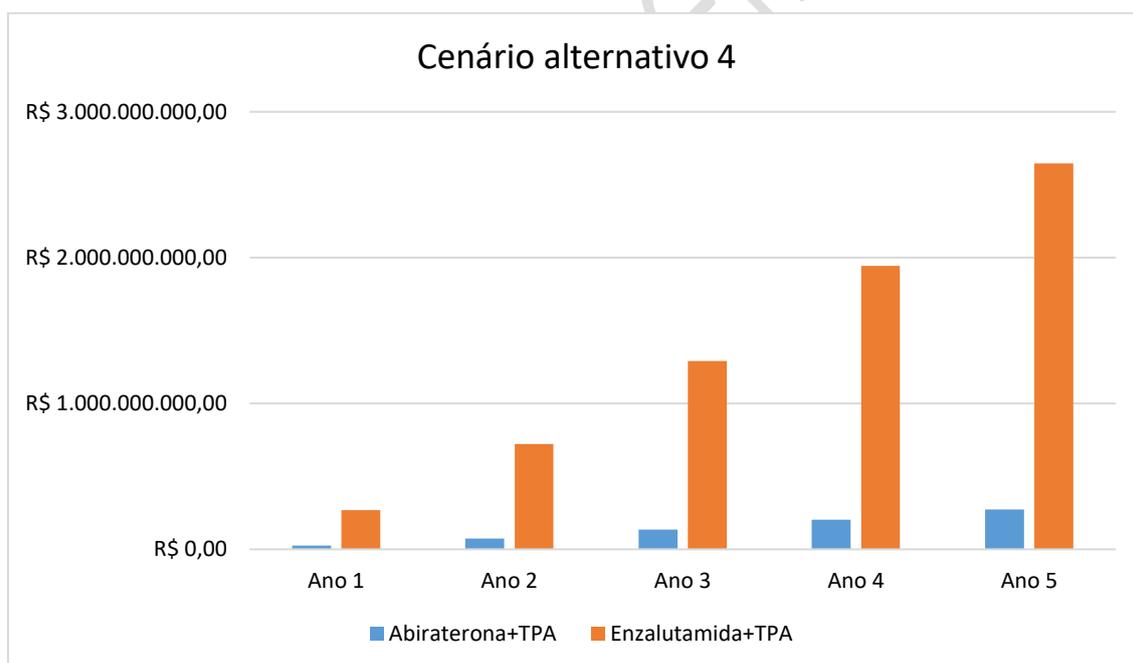


Figura A 72. Comparação entre impacto orçamentário incremental (cenário alternativo 4).

Fonte: elaboração própria.

Tabela A 23. Resultado do Impacto Orçamentário para os cenários alternativos 5 e 6 para CPRcm virgens de quimioterapia.

Custos						
	Ano	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Considerando todos os custos envolvidos						
Cenário de referência	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	96.553.594	205.990.045	291.606.180	336.922.257	360.391.775	1.291.463.852
Cenário alternativo 4	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	170.311.920	405.489.441	638.483.285	864.049.602	1.050.556.037	3.128.890.285
Impacto orçamentário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	73.758.326	199.499.396	346.877.105	527.127.345	690.164.262	1.837.426.433
Considerando apenas custos das tecnologias						
Cenário de referência	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	59.427.812	68.668.451	70.110.308	71.024.466	71.762.565	340.993.601
Cenário alternativo 4	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	133.186.137	267.762.433	426.953.970	607.249.226	801.165.287	2.236.317.053
Impacto orçamentário	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$	R\$
	73.758.326	199.093.982	356.843.662	536.224.760	729.402.722	1.895.323.452

Fonte: elaboração própria. Legenda: TPA: terapia de privação androgênica.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 1 - Abiraterona + TPA

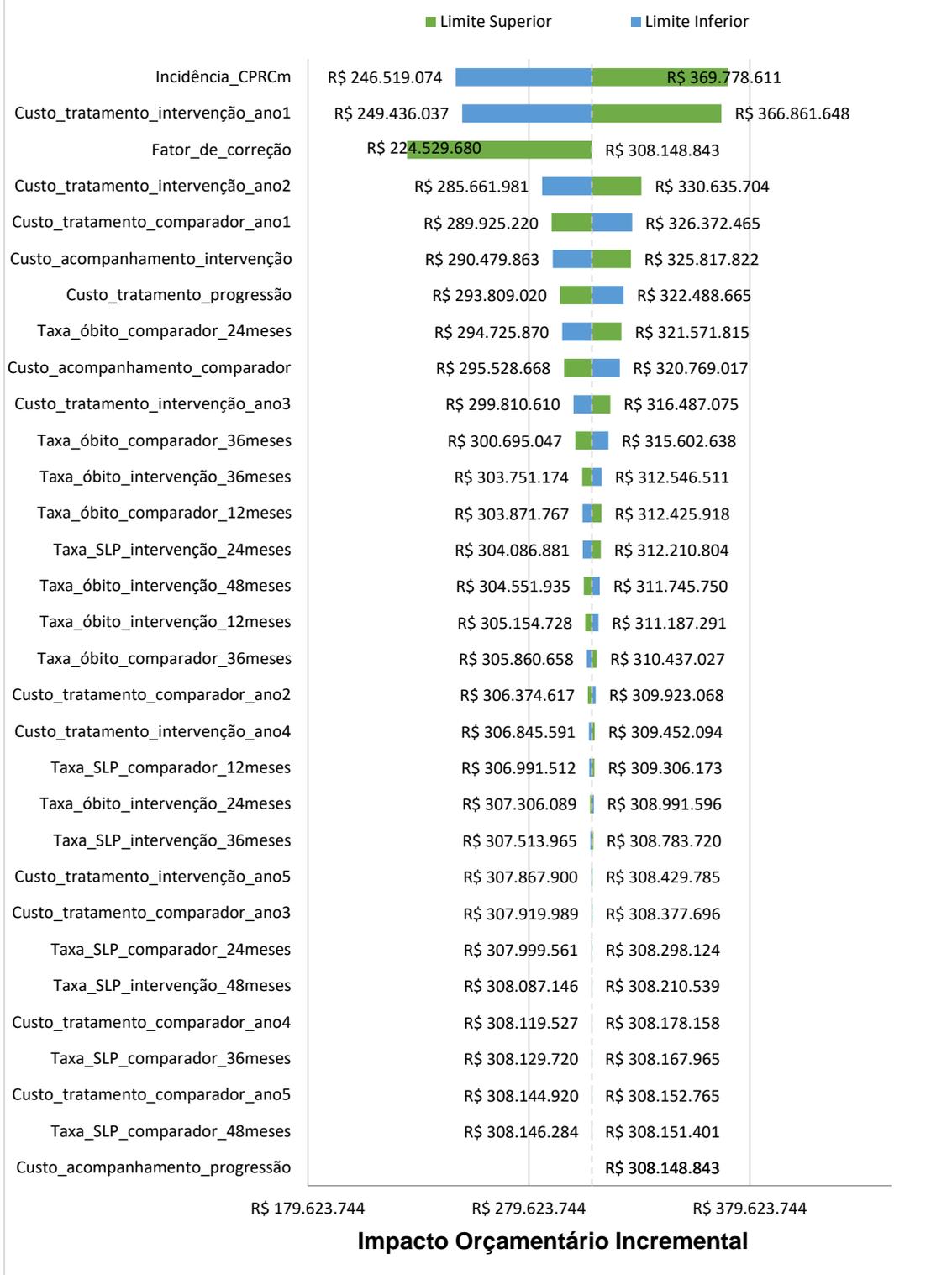


Figura A 73. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para abiraterona + TPA (cenário alternativo 1).

Fonte: elaboração própria.

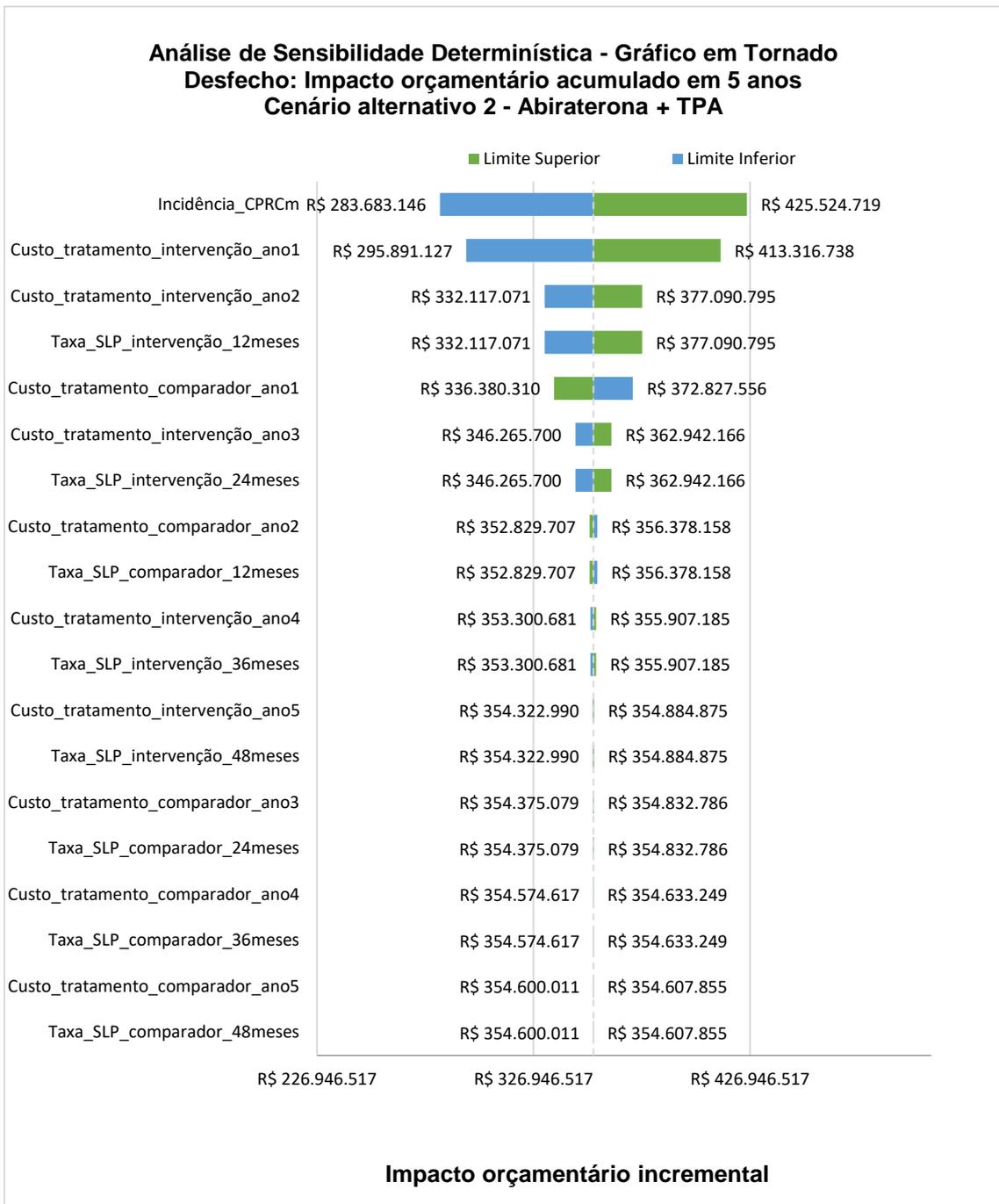


Figura A 74. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para abiraterona + TPA (cenário alternativo 2).

Fonte: elaboração própria.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 1 - Enzalutamida + TPA



Figura A 75. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 1).

Fonte: elaboração própria.

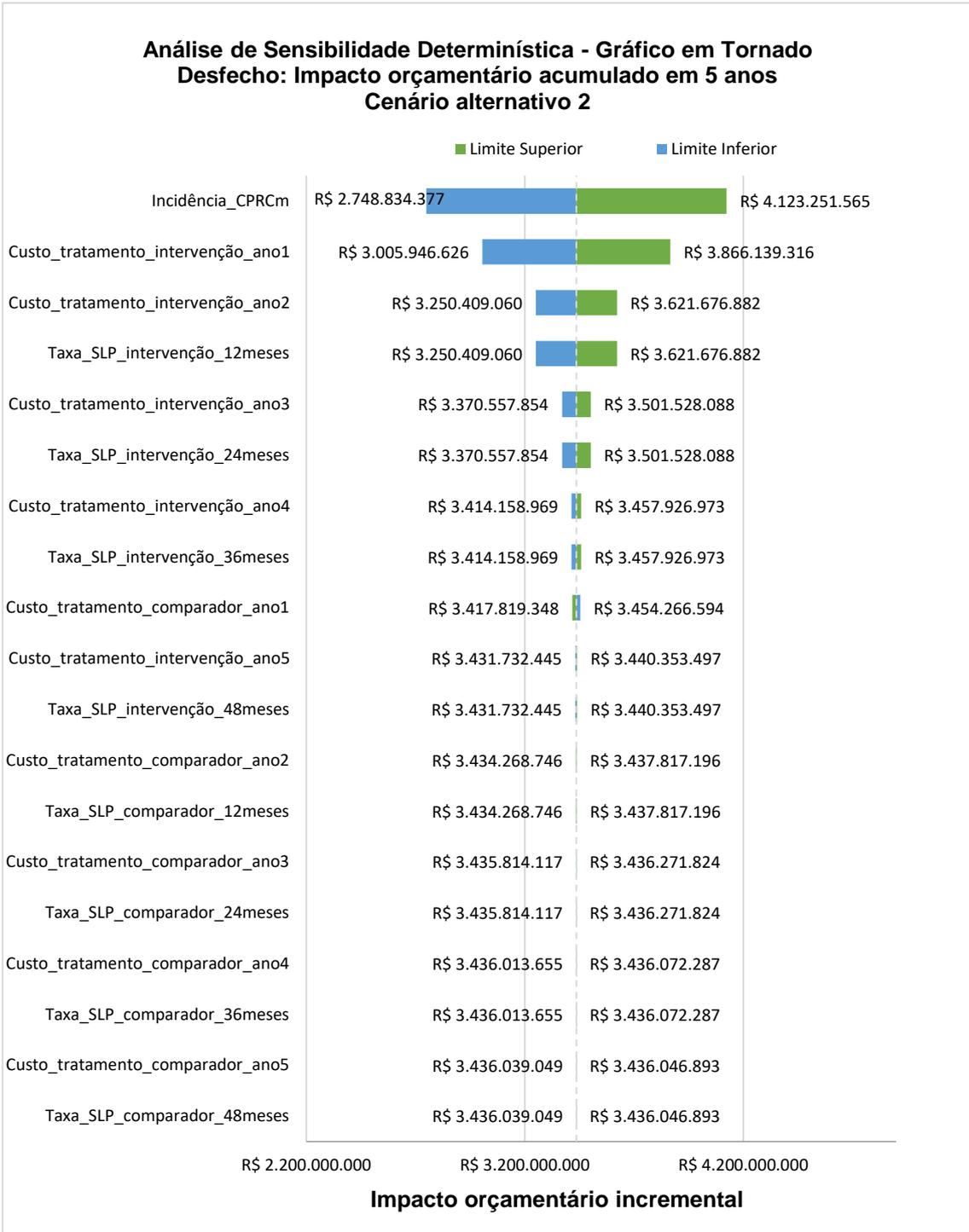


Figura A 76. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 2).

Fonte: elaboração própria.

Câncer de próstata resistente à castração e metastático com uso de terapia prévia

Tabela A 24. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 3 para CPRcM com uso prévio de quimioterapia (*market share* agressivo, considerando todos os custos diretos em saúde).

Custos						
	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário de referência	R\$ 113.417.930	R\$ 154.494.970	R\$ 173.874.484	R\$ 185.329.427	R\$ 193.117.271	R\$ 820.234.081
Cenário alternativo 3	R\$ 207.121.075	R\$ 310.681.753	R\$ 420.973.307	R\$ 534.677.592	R\$ 644.370.183	R\$ 2.117.823.909
Impacto orçamentário	R\$ 93.703.145	R\$ 156.186.784	R\$ 247.098.822	R\$ 349.348.165	R\$ 451.252.912	R\$ 1.297.589.828

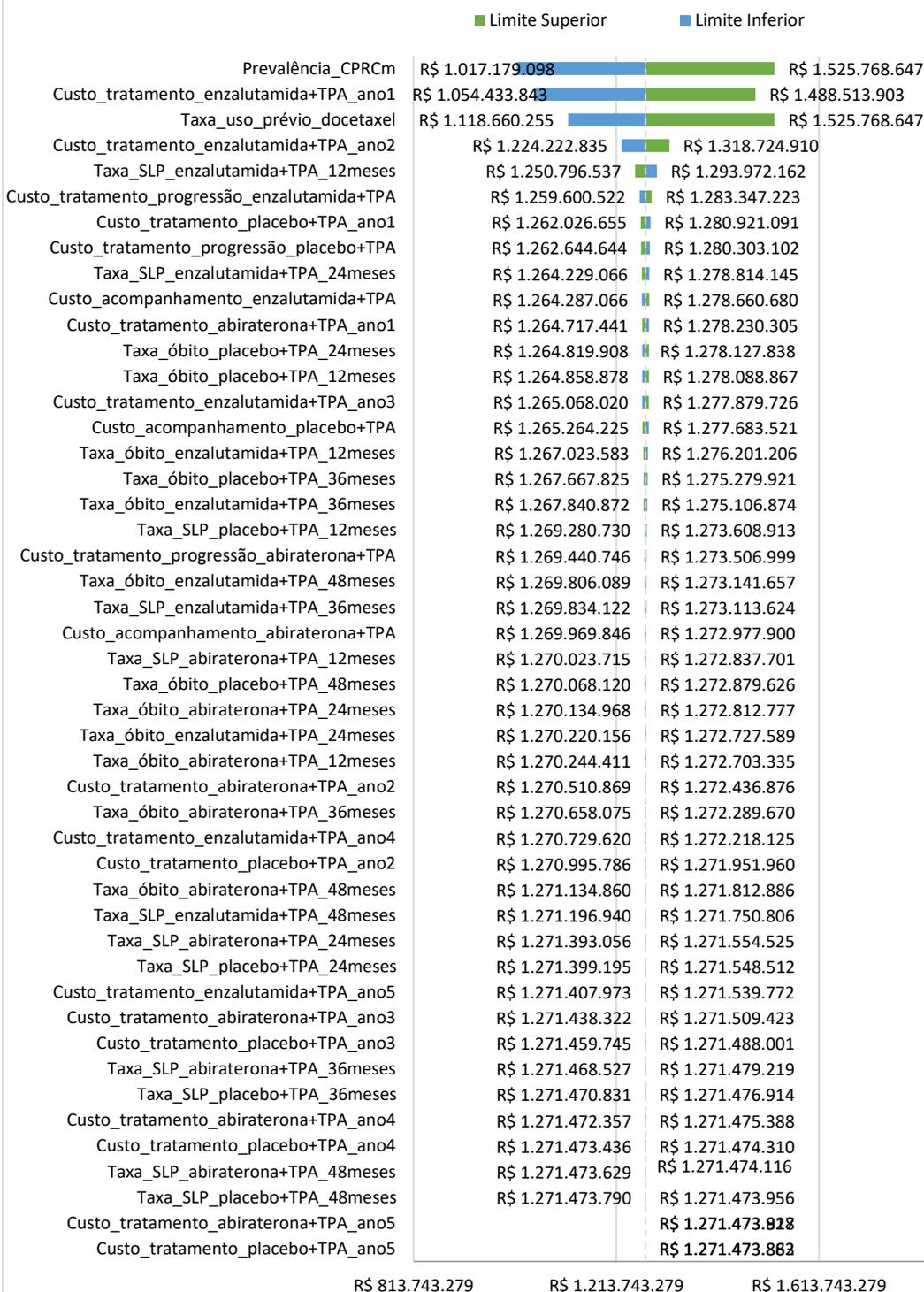
Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Tabela A 25. Resultado do Impacto Orçamentário para o cenário alternativo 4 para CPRcM com uso prévio de quimioterapia (*market share* agressivo, considerando apenas custos das tecnologias).

Custos						
	Ano	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5	Acumulado (5 anos)
Cenário de referência	R\$ 87.517.216	R\$ 88.278.048	R\$ 89.011.978	R\$ 89.705.521	R\$ 90.386.518	R\$ 444.899.280
Cenário alternativo 4	R\$ 181.220.361	R\$ 234.477.911	R\$ 339.429.344	R\$ 436.914.996	R\$ 536.848.728	R\$ 1.728.891.340
Impacto orçamentário	R\$ 93.703.145	R\$ 146.199.863	R\$ 250.417.366	R\$ 347.209.476	R\$ 446.462.210	R\$ 1.283.992.060

Fonte: elaboração própria. **Legenda:** TPA: terapia de privação androgênica.

Análise de Sensibilidade Determinística - Gráfico em Tornado
Desfecho: Impacto orçamentário acumulado em 5 anos
Cenário alternativo 1



Impacto Orçamentário Incremental

Figura A 77. Análises de sensibilidade determinísticas para o valor acumulado em cinco anos para enzalutamida + TPA (cenário alternativo 1).

Fonte: elaboração própria.

APÊNDICE 14 – Situação patentária

1. Estratégia de busca

Para a elaboração desta seção, foram realizadas 4(quatro) buscas estruturadas nos campos de pesquisa Cortellis™ – Clarivate Analytics, Espacenet (base de dados do Escritório Europeu de Patentes – EPO), PatentScope (base de dados da Organização Mundial da Propriedade Intelectual – OMPI); INPI (Instituto Nacional de Propriedade Industrial) e Orange Book (base de dados da Food and Drug Administration – FDA), a fim de localizar potenciais patentes dos medicamentos. A busca foi realizada em 26 de março de 2024, utilizando as seguintes estratégias de busca:

- (1) Cortellis:
 - i. ["abiraterone"]
 - ii. ["apalutamide"]
 - iii. ["darolutamide"]
 - iv. ["enzalutamide"]
- (2) *Espacenet; PatentScope e Orange book*: documento de patente internacional
- (3) INPI: documento de patente nacional

2. Busca patentária

As patentes vigentes do **apalutamida** são:

- i) BR112015016796, de titularidade da Aragon Pharmaceuticals, INC. (US), versa sobre “Composição farmacêutica compreendendo modulador de receptor de androgênio” e tem vigência prevista até 09/01/2034.
- ii) BR112017011726, de titularidade da Aragon Pharmaceuticals, INC. (US), versa sobre “Dispersão sólida, partícula, formulação farmacêutica, processo para preparação da referida dispersão bem como combinação” e tem vigência prevista até 03/12/2035.
- iii) BR112017011787, de titularidade da Aragon Pharmaceuticals, INC. (US), versa sobre “Dispersão sólida, seu processo de preparação, partícula, formulação farmacêutica, uso da dita formulação e combinação” e tem vigência prevista até 03/12/2035.
- iv) PI0709771, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Composto e composição farmacêutica” e tem vigência prevista até 27/03/2027.

- v) BR 12 2020 016139, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Composto e composição farmacêutica” e tem vigência prevista até 27/03/2027.

A patente vigente da **daralutamida** é a BR112012008823, de titularidade da Orion Corporation (FI), versa sobre “Compostos que modulam receptor de androgênio, composição farmacêutica compreendendo os ditos compostos e usos dos mesmos para a prevenção ou tratamento de distúrbios dependentes de receptores de androgênio” e tem vigência prevista até 27/10/2030.

As patentes vigentes do **enzalutamida** são:

- vi) a patente PI0610359, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Compostos de diaril-hidantoína, suas composições farmacêuticas e sais farmacêuticamente aceitáveis” e tem vigência prevista até 29/03/2026.
- vii) a patente BR112015005432, de titularidade da Medivation Prostate Therapeutics LLC (US) / Astellas Pharma INC. (JP), versa sobre “Enzalutamida amorfa, composição farmacêutica contendo a mesma, processo de preparação e uso das mesmas” e tem vigência prevista até 11/09/2033.
- viii) a patente PI0709682, de titularidade da The Regents Of The University Of California (US), versa sobre “Compostos de diariltioidantoína, método de sintetização destes, composição farmacêutica contendo os mesmos e método in vitro” e tem vigência prevista até 29/03/2027.

Referências

CORTELLIS COMPETITIVE INTELLIGENCE. Clarivate Analytics. Thomson

Reuters. Disponível em: <https://www.cortellis.com/intelligence/login.do> Acesso em 11 mar 2024.

EPO. European Patent Office. Disponível em https://worldwide.espacenet.com/advancedSearch?locale=en_EP Acesso em 11 mar 2024.

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Disponível em <https://gru.inpi.gov.br/pePI/servlet/LoginController?action=login>. Acesso em 11 mar 2024.

ORANGE BOOK. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/index.cfm> Acesso em 11 mar 2024.

WIPO. World Intellectual Property Organization. Disponível em

<https://patentscope.wipo.int/search/en/search.jsf>. Acesso em 11 mar 2024.



**MINISTÉRIO DA
SAÚDE**



DISQUE SAÚDE 136