Relatório Final da COSAÚDE – Enzalutamida em monoterapia para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco (UAT 142)

No dia 22 de janeiro de 2025, na 36ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol e Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a análise das contribuições da Consulta Pública n.º 143, em relação à proposta de atualização do Rol para a Enzalutamida em monoterapia para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em www.gov.br/ans e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

A área técnica da ANS apresentou o relatório de análise das contribuições da participação social para a proposta de atualização do Rol.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE declararam sua manifestação para registro no presente Relatório Final quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde:

- O Conselho Federal de Farmácia (CFF) recomenda a não incorporação da enzalutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco (UAT 142), considerando as limitações das evidências científicas apresentadas e consequentes incertezas que permanecem acerca da eficácia e segurança do emprego da tecnologia nesse contexto;
- A Associação Médica Brasileira (AMB), o Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), a Federação Brasileira das Associações de Doenças Raras (FEBRARARAS) e o Conselho Federal de Psicologia (CFP) mantém a posição e são favoráveis a incorporação da tecnologia UAT 142;
- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) mantém a recomendação de não incorporação de enzalutamida em monoterapia para tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco, visto que não foram identificadas novas evidências após o processo de participação social. O estudo

pivotal EMBARK apresenta limitações importantes, sendo um estudo aberto e com resultados imaturos. Concordamos com a avaliação dos parecerista da ANS que consideraram os resultados de baixa ou muita baixa certeza da evidência. O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos calculado pelo proponente está possivelmente subestimado e o recálculo realizado pelo contraponto e pela própria ANS tem estimativas superiores;

- Para o Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) não se trata de necessidade não atendida e as evidências cientificas são de baixa e muito baixa certeza quanto a eficácia e segurança. Dados ainda imaturos, apontam incertezas na SG, SLP e ocorrência de eventos adversos graves, além do fato de não termos novas evidências trazidas pela participação social ampliada para que se mude as conclusões acima. Mantemos nossa recomendação desfavorável a incorporação;
- A Unimed do Brasil mantém seu posicionamento desfavorável à incorporação da enzalutamida em monoterapia no contexto explicitado no presente dossiê. As incertezas cientificas e econômicas apresentadas no RAC persistem inalteradas, visto que a Consulta Pública, infelizmente, não trouxe nenhum fato novo que pudesse modificar nossa recomendação preliminar;
- O Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) acompanha a manifestação desfavorável da Abramge, FenaSaúde e da Unimed do Brasil;
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) mantém sua opinião contrária à incorporação após avaliar as contribuições da consulta pública;
- A Confederação Nacional da Indústria (CNI) e a Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) mantém a posição desfavorável à incorporação;
- O Conselho Nacional de Saúde (CNS) manifesta parecer favorável a incorporação de Enzalutamida em monoterapia para o Tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco. Endossando a fala de nossa convidada;
- O Conselho Federal de Medicina (CFM) é favorável à incorporação da tecnologia UAT 142. A enzalutamida é uma estratégia terapêutica eficaz e bem estabelecida no tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração. Sua ação tem mostrado benefícios clínicos significativos, incluindo aumento na sobrevida global, melhor controle da doença e melhora na qualidade de vida dos pacientes. Estudos clínicos robustos demonstram sua eficácia. tornando-a uma opção terapêutica valiosa para pacientes com doença avançada. Dado o perfil de eficácia e segurança, a incorporação dessa droga no tratamento do câncer de próstata é altamente recomendada;
- A Associação dos Familiares, Amigos e Portadores de Doenças Graves (AFAG) apoia a incorporação da enzalutamida, isolada ou em combinação com leuprorrelina, para o tratamento do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático em recorrência bioquímica de alto risco. Ressaltamos que este grupo específico apresenta alta probabilidade de progressão para metástases,

tornando imprescindível o acesso a terapias eficazes que vão além da privação androgênica isolada;

- A Associação Brasileira de Talassemia (Abrasta) reforça a posição favorável à incorporação da tecnologia, UAT 142, endossando a posição do Conselho Nacional de Saúde e Conselho Federal de Medicina.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

UAT 142

ENZALUTAMIDA EM MONOTERAPIA

PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 49/2024 E CONSULTA PÚBLICA Nº 143/2024

36ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

22/01/2025

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Nº UAT: 142**
- **Protocolo:** 2024.2.000218
- **Proponente**: ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS LTDA
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Enzalutamida monoterapia
- **Indicação de uso:** Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco
- **Reunião Técnica (RT) preliminar da Cosaúde: 34ª** RT realizada em 22/10/2024
- **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP nº 46/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, processo SEI nº 33910.028115/2024-31

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - MOTIVAÇÃO

- A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da enzalutamida em monoterapia para o tratamento do câncer de próstata hormônio sensível não-metastático (CPHSnm) com recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco é baseada em **um ensaio clínico randomizado (estudo EMBARK)**, com três braços (enzalutamida em monoterapia, enzalutamida + leuprorrelina e leuprorrelina + placebo), **cujos resultados indicam incertezas acerca dos efeitos da enzalutamida em monoterapia na sobrevida global, na incidência de eventos adversos graves e na deterioração da qualidade de vida, podendo ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos**.
- Assim, **não obstante os achados relativos à possibilidade de aumento da sobrevida livre de metástases e da sobrevida livre de progressão do PSA, subsistem incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito (evidências de certeza baixa a muito baixa)**. Ressalta-se que não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida em monoterapia com outras opções disponíveis na saúde suplementar.

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR - MOTIVAÇÃO

- Nesse sentido, inexistem, até o momento, evidências robustas de eficácia e segurança para a incorporação da enzalutamida em monoterapia para o tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco ao Rol, **cabendo aguardar a participação social ampliada para obtenção de subsídios que possam agregar informação relevante à análise**.
- As estimativas econômicas possuem incertezas relacionadas à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, *market share* e custeio.
- A análise de impacto orçamentário apontou para direção de aumento de gasto da ordem de R$ 121,5 milhões a R$ 191,4 milhões, em média, ao ano, no horizonte temporal de cinco anos, para o atendimento de cerca de 2.500 pessoas a cada ano (média). Os resultados dos cenários variaram conforme a concorrência ou não da tecnologia com a terapia padrão.

PARTICIPAÇÃO SOCIAL AMPLIADA

- **Audiência Pública nº 49/2024**, realizada em 22/11/2024

Link: Audiência Pública - Nº 49

- **Consulta Pública nº 143/2024**, realizada entre 08/11/2024 a 27/11/2024

Link: ANS - Consulta Publica Gov Tela Inicial

AUDIÊNCIA PÚBLICA Nº 49/2024

RESUMO DOS TEMAS ABORDADOS

- Houve destaques para os dados de segurança e de qualidade de vida do estudo EMBARK, entendendo que a tecnologia é segura e que a qualidade de vida se mantém estável ao longo do tempo.

- Defendeu-se o uso da sobrevida livre de metástases (SLM) como desfecho substituto para a sobrevida global (SG), considerando que a SG pode não ser o desfecho mais adequado para mensurar os benefícios de tratamentos em pacientes com câncer de próstata em estágio inicial, e que a SLM pode servir como um desfecho substituto robusto.

- Foi relatado que a população é muito específica e que se beneficia com a melhora na QV e com o aumento na SLM.

- Menção à diferença entre o uso do escore da ESMO e o grau de certeza das evidências dos estudos apresentados pela ANS, observando que a Agência já incorporou medicamentos com escore da ESMO semelhante ao da tecnologia em pauta.

RESUMO DOS TEMAS ABORDADOS

- Foi apontado que as avaliações de custo-efetividade poderiam considerar a série histórica das tecnologias já incorporadas como parâmetro, uma vez que a ausência de um limiar de custo-efetividade na saúde suplementar pode dificultar a análise.

- Foi mencionado que 1,4% dos pacientes com câncer de próstata são elegíveis ao tratamento com enzalutamida, proporção muito diferente dos 15% estimados pelos pareceristas, conforme opinião de especialista.

- Pontuado que o número de paciente estimados na AIO estaria superestimado, pois nem todos os pacientes com recidiva bioquímica irão receber a terapia, sendo tratada, por exemplo, com resgate local.

CONSULTA PÚBLICA Nº 143/2024

(período de 08 a 27/11/2024)

❑ Quantidade de contribuições por tipo de opinião:

Opinião	Qtd.	%
Concordo com a incorporação	107	96,40
Discordo da incorporação	3	2,70
Concordo/Discordo parcialmente da incorporação	1	0,90
Total Geral	**111**	**100,00%**

- *Após análise dos aportes, não houve alteração na quantidade de contribuições por tipo de opinião.*

❑ Quantidade de contribuições por perfil de contribuinte:

Perfil do Contribuinte	Qtd.	%
Profissional de saúde	**69**	**62,16**
Outro	**9**	**8,11**
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	**8**	**7,21**
Empresa detentora do registro/fabricante da tecnologia avaliada	**7**	**6,31**
Conselho profissional	6	5,41
Grupo/associação/organização de pacientes	2	1,80
Interessados no tema	2	1,80
Operadora	2	1,80
Prestador	2	1,80
Consultoria	1	0,90
Entidade representativa de operadoras	1	0,90
Órgão de defesa do consumidor	1	0,90
Sociedade médica	1	0,90
Total Geral	**111**	**100,00%**

RESUMO DOS PRINCIPAIS ARGUMENTOS

❖ Concordantes

- Trata-se de uma necessidade médica não atendida de um grupo restrito de pacientes.
- Tecnologia não apresentou efeitos colaterais graves.
- Tratamento elimina a necessidade do bloqueio hormonal central.
- Possibilidade de um tratamento não ser contínuo, impactando na qualidade de vida.
- Prognóstico da doença é ruim com prejuízo da qualidade de vida.
- Redução de custos com complicações metastáticas a longo prazo e com a possibilidade de suspensão de tratamento.

❖ Discordantes

- Um único ensaio clínico incluído.
- Incertezas relacionadas às evidências clínicas e à avaliação econômica.

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **A favor da Incorporação:**

1. *"É importante ter neste cenário uma opção com apenas uma droga e que melhore a qualidade de vida do paciente pois ele não vai ter a castração química. Excelente opção para pacientes jovens e queiram ter vida sexual ativa!"* – **Familiar, amigo ou cuidador de paciente**

2. *"(...) Em relação à qualidade de evidência, também discutida durante a audiência pública, pontuamos que a tecnologia recebeu nota 3 na escala da European Society for Medical Oncology (ESMO). Nesse sentido, ressaltamos que a ANS já incorporou outras tecnologias com níveis de evidência similares ou inferiores, com notas 1 e 2 na mesma escala. Destacamos, então, que é essencial que a ANS defina critérios claros e objetivos sobre os níveis de evidência aceitos para incorporação de tecnologias, garantindo maior tecnicidade, previsibilidade e transparência no processo. (...)."* – **Grupo/associação/organização de pacientes**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **A favor da Incorporação:**

3. *"(...) A enzalutamida como monoterapia atua diretamente no bloqueio dos receptores de andrógenos, impedindo a sinalização hormonal que estimula o crescimento do câncer de próstata.* ***Esta abordagem pode ser particularmente relevante em cenários nos quais se busca minimizar os efeitos adversos relacionados à supressão androgênica completa****.* ***Tem como vantagens:*** *i) a simplicidade de regime terapêutico, por ser apenas uma medicação oral, o que pode aumentar a adesão do paciente ao tratamento; ii) redução de efeitos adversos relacionados à supressão androgênica, pois evita alguns efeitos colaterais comuns da terapia de privação androgênica (TPA), como perda de massa óssea e muscular, fadiga exacerbada e efeitos metabólicos adversos; iii) manutenção da qualidade de vida, uma vez que estudos sugerem que, em certos casos, a monoterapia com enzalutamida pode preservar melhor a qualidade de vida, mantendo níveis de testosterona mais próximos do fisiológico.* ***Apesar disso, existem desafios relacionados a essa alternativa:*** *i) potencial limitação no controle completo da doença em cenários de maior agressividade tumoral, nos quais a monoterapia pode não ser tão eficaz quanto uma combinação terapêutica; ii) risco de progressão mais rápida em pacientes de altíssimo risco (com carga tumoral mais elevada ou com características mais agressivas), que podem não responder de forma tão robusta apenas com enzalutamida.* ***A monoterapia é adequada para pacientes com menor carga tumoral ou aqueles que desejam evitar os efeitos colaterais intensos da TPA, possui menor incidência de efeitos adversos relacionados à supressão total de andrógenos e, por isso mesmo, possibilita melhor qualidade de vida****.* ***O "Estudo PROSPER: Enzalutamida no Câncer de Próstata Não Metastático Resistente à Castração"*** *é um dos principais ensaios clínicos que demonstram a eficácia da enzalutamida no tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração (CPnmRC)., tendo sido fundamental para a aprovação do uso da enzalutamida nesse cenário e oferece insights importantes sobre seus benefícios. (...)"* - **Consultoria**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **A favor da Incorporação:**

4. *"O acesso a este medicamento para pacientes, conforme indicado é um grande avanço para a sociedade**, há um tempo determinado de tratamento além de evitar a castração do paciente**. Com esta opção terapêutica haverá economia no longo prazo além de proporcionar uma melhor qualidade de vida ao paciente."* - **Conselho profissional**

5. *É **necessário um tempo de acompanhamento muito longo para observar uma melhoria na sobrevida global (SG) com intervenções em estágios precoces** [13]. Mesmo após o surgimento de metástases, a SG mediana pode ser superior a 5 anos [9–11]. No entanto, uma vez que surgem metástases, a doença torna-se incurável, resultando em redução significativa na expectativa de vida. Exigir que o ensaio clínico demonstre uma melhoria de SG como critério para incorporar um medicamento para o tratamento de câncer de próstata significa impedir a incorporação de tratamentos em estágios em que a doença ainda é potencialmente curável e em que ainda é possível preservar uma alta qualidade de vida. Já foi comprovado que a SG não é ideal para mensurar os benefícios de tratamentos em uma população de câncer de próstata em estágio inicial e que a sobrevida live de metástases (SLM) é uma substituta robusta para SG [13]. No entanto, os pareceristas manifestaram preocupações com relação à validade do uso de SLM como desfecho primário e na correlação entre SLM e SG. Foi apontando que o estudo ICECAP-1 [14], citado no dossiê, era baseado em grande parte em estudos antigos. No entanto, o estudo ICECAP-2, publicado em 2024, incluiu estudos mais recentes, e continuou mostrando uma alta correlação entre SLM e SG [15]"* – **Empresa detentora do registro**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **A favor da Incorporação:**

6. *"Na avaliação sobre a qualidade metodológica do estudo EMBARK,* ***os pareceristas apontaram risco de viés metodológico no estudo EMBARK sendo utilizada a seguinte justificativa:*** *"dos 1.068 participantes que foram randomizados para o estudo, 713 foram considerados para as análises deste RAC, pois correspondiam aos grupos enzalutamida + leuprorrelina e leuprorrelina.* ***Desses 713, 353 foram perdidos ao longo do estudo, um total de 49,5%. Além disso, as perdas foram desbalanceadas entre os grupos:*** *(...). A Astellas discorda veementemente dessa avaliação. No estudo EMBARK, as análises de eficácia e segurança foram realizadas por intenção de tratar (intention to treat) e não por protocolo (per protocol). A interrupção no tratamento não representa uma perda no acompanhamento dos pacientes, que continuaram a ter seus desfechos avaliados. Conforme descrito no relatório do estudo, (...), houve apenas um paciente perdido ao longo do estudo (lost to follow-up), pertencente ao grupo de placebo + TPA.[12].* ***Os pareceristas também apontaram risco de viés metodológico devido à ausência de mascaramento no grupo que utilizou enzalutamida em monoterapia****. No entanto, a Astellas discorda fortemente que essa característica rebaixe a evidência nos desfechos SLM, SG e eventos adversos graves. Todos esses desfechos são extremamente objetivos, e o fato de o próprio paciente ou os profissionais de saúde conhecerem o grupo de tratamento não aumenta nem reduz a probabilidade de reportar o desfecho. O braço open-label, uma exigência do Food and Drug Administration (FDA) foi uma necessidade prática, pois os pacientes não receberam castração química, que seria um fator de fácil percepção por pacientes e profissionais. Ademais, diversos estudos open-label já fundamentaram a incorporação de tratamentos na ANS, (...)."* – **Empresa detentora do registro**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **Contra a Incorporação:**

1. *"(...) A alternativa de tratamento disponível na saúde suplementar para o tratamento são as TPA (terapias de privação androgênica) (...) Avaliando as evidências disponíveis, a melhor atualmente disponível é baseada em um ensaio clínico randomizado aberto (estudo EMBARK), com três braços (enzalutamida em monoterapia, enzalutamida + leuprorrelina e leuprorrelina + placebo), cujos resultados indicam incertezas acerca dos efeitos na sobrevida global, na incidência de eventos adversos graves e na deterioração da qualidade de vida. Os dados de sobrevida global foram considerados imaturos pelos próprios autores do estudo e houve uma perda importante de pacientes em todos os braços de tratamento, o que reduz a qualidade dos resultados apresentados e aumenta o risco de viés metodológico.* ***Observamos que não existem, até o momento, evidências robustas de eficácia e segurança para a incorporação da enzalutamida em monoterapia para a população proposta****."* – **Operadora**

Avaliação de eficácia/efetividade e segurança da tecnologia (avaliação clínica)

❖ **Contra a Incorporação:**

2. *" (...) Foi observado benefício na sobrevida livre de metástases (HR: 0,63; IC 95% 0,46 a 0,87) e na sobrevida livre de progressão do PSA (HR: 0,33; IC 95% 0,23 a 0,49), em um tempo de seguimento de 60,7 meses. É importante ressaltar que apesar do resultado favorável no desfecho de sobrevida livre de metástase, esse é considerado um desfecho substituto. No desfecho qualidade de vida, o intervalo de confiança novamente demonstra a possibilidade de uma pequena redução podendo também apresentar um aumento importante do risco de piora da qualidade de vida (HR: 1,17; IC 95% 0,98 a 1,39). Quanto aos desfechos de segurança, o estudo EMBARK relatou uma taxa de eventos adversos graves de 37% no grupo enzalutamida em monoterapia e de 31,6% no grupo leuprorrelina. As taxas de quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos. Todos os desfechos foram considerados de baixa ou muito baixa certeza da evidência, conforme o Relatório de Avaliação Crítica (RAC) dos pareceristas da ANS. (...). Além disso, não foi identificado nenhum outro estudo com comparação entre enzalutamida em monoterapia e as opções disponíveis na saúde suplementar, como as outras terapias de privação androgênica (TPA)."* – **Entidade representativa de operadoras**

❖ Da análise das contribuições, cabe destacar:

- Quanto à diferença de abordagens entre a Sociedade Europeia de Oncologia Médica (ESMO) e a análise da ANS, é importante notar que cada instituição pode adotar critérios próprios para a definição da certeza da evidência.

  - Nesse sentido, **a ESMO baseia-se principalmente no delineamento dos estudos clínicos para avaliar o nível de evidência**, ao passo que **o sistema GRADE, utilizado pela ANS, adota uma abordagem mais abrangente, levando em conta não apenas o delineamento do estudo, mas também fatores como o risco de viés, a precisão dos dados, a consistência dos resultados entre estudos diferentes, e a aplicabilidade dos achados à população em questão**.
  - Tal diferença pode resultar em disparidade nas classificações de certeza da evidência entre as duas entidades, o que pode influenciar as decisões clínicas e as políticas de saúde adotadas em diferentes contextos.

- Acerca da contribuição que faz referência a outras tecnologias (UATs) incorporadas com base em estudos *open-label*, é importante esclarecer que não se trata de inviabilizar a incorporação com base unicamente no desenho ou delineamento do estudo, considerando que outras tecnologias já foram ou ainda poderão ser incorporadas a partir de estudos clínicos com características semelhantes.

- Entretanto, **uma análise crítica requer a identificação cuidadosa de aspectos e condições relevantes, especialmente no que se refere às evidências científicas**, a fim de fundamentar adequadamente o processo de tomada de decisão para a incorporação de tecnologias nos sistemas de saúde.

- Em relação ao uso de desfechos substitutos, ressalta-se que, em estudos de oncologia, tais desfechos nem sempre refletem o impacto direto na saúde dos pacientes. Desfechos substitutos são medidas indiretas, como a sobrevida livre de progressão do PSA e o tamanho do tumor, utilizadas para prever os resultados clínicos finais, como a sobrevida global ou a qualidade de vida.
  - Por exemplo, **uma redução no PSA pode indicar uma resposta inicial ao tratamento, mas isso não garante que o paciente viverá mais tempo ou terá uma melhora na qualidade de vida**. **Conclusões baseadas nestes desfechos devem ter cautela**.

- Na análise por intenção de tratar (ITT), os participantes são mantidos nos grupos aos quais foram designados, independentemente de seguirem ou não o protocolo. Contudo, quando ocorre perda de pacientes ou desbalanceamento entre os grupos, a validade dos resultados pode ser comprometida, devido à dificuldade na interpretação dos efeitos do tratamento, tornando os resultados menos confiáveis. Embora a ITT seja útil para refletir a realidade clínica, essas limitações precisam ser consideradas, e estratégias adequadas de controle e análise devem ser adotadas para melhorar a robustez dos achados.
  - **A perda de participantes** pode diminuir a precisão e aumentar a variabilidade dos resultados, além de gerar viés de seleção, se não for aleatória. Quando essa perda é significativa, pode ocorrer viés de atrito, mesmo em uma ITT.
  - **O desbalanceamento entre os grupos** pode confundir a interpretação, uma vez que outras características não controladas podem afetar os resultados.

- Além disso, a falta de mascaramento ou o delineamento pode alterar o comportamento dos pacientes (viés de performance), influenciar cointervenções e afetar a realização de exames, representando uma limitação a ser considerada.

- Finalmente, destaca-se que a maioria das referências citadas nas contribuições públicas corresponde a estudos que não contemplam a população de interesse ou o delineamento adequado, como o estudo PROSPER.

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

A FAVOR DA INCORPORAÇÃO

1. *"(...) especialistas apontaram que o público elegível e, portanto, o impacto financeiro projetado pela ANS está superestimado. A estimativa real de uso da tecnologia seria de aproximadamente 1/3 do que foi inicialmente calculado. Diante disso, sugerimos que o impacto orçamentário seja revisado para refletir dados mais próximos à realidade, evitando a exclusão de tecnologias efetivas por projeções inflacionadas."* **– Grupo/associação/organização de pacientes**

2. *"Durante a reunião do COSAÚDE, surgiram dúvidas sobre não haver dados no modelo sobre como o paciente foi conduzido após a progressão, ou sobre o uso de medicamentos que não são disponíveis no Brasil ou na saúde suplementar. Confirmamos que foram utilizados apenas medicamentos disponíveis na Saúde Suplementar Brasileira, e que todas as informações sobre medicamentos utilizados estão disponíveis na aba "Vias de tratamento" do modelo econômico. (...)"* **- Empresa detentora do registro**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

A FAVOR DA INCORPORAÇÃO

3. *"Com relação ao preço da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), todos os estados e o Distrito Federal estão autorizados a conceder isenção do Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) sobre a enzalutamida, visto que ela está listada no Convênio ICMS 162/94 [32]. Assim, conforme as normas e legislações vigentes, as negociações com enzalutamida utilizam como referência o valor de Preço Fábrica (PF) 0%, ao invés de PF 18%, conforme sugerido pelos pareceristas"* **- Empresa detentora do registro**

4. *"Estudos que asseguram que o impacto orçamentário será muito menor do que estimado pelos pareceristas. Para a estimativa da população elegível, os pareceristas aplicaram a incidência de câncer de próstata à população de beneficiários da saúde suplementar e, em seguida, utilizaram apenas um filtro baseado na opinião de um especialista: "Proporção de pacientes com câncer sensível à castração e com recidiva bioquímica de alto risco: 15% (...) Essa abordagem apresenta limitações significativas, pois não considera todos os critérios de elegibilidade para o tratamento. Além disso, os pareceristas não consideraram que mais de 90% dos pacientes fazem suspensão programada do tratamento após 9 meses. Em vez disso, consideram que o número de pacientes se acumula ao longo dos anos, assumindo que todos interrompem o tratamento após 3 anos. (...)"* **- Empresa detentora do registro**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

A FAVOR DA INCORPORAÇÃO

5. *"Dessa forma, a proporção de pacientes elegíveis é substancialmente menor do que a apresentada pelos pareceristas. Ao multiplicar a proporção de casos localizados (43,6%) pela proporção que realiza tratamento definitivo com prostatectomia ou radioterapia (64,6%), pela proporção com RBQ (8,5%) e pela proporção em alto risco (60,0%), obtém-se que apenas 1,4% dos pacientes com câncer de próstata possuem indicação de tratamento segundo os critérios do EMBARK, em contraste com os 15% apresentados pelos pareceristas"* **- Empresa detentora do registro**

6. *"Outro ponto a ser considerado é que, conforme apontado por especialistas da Canada's Drug Agency, na recomendação preliminar positiva do Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), pacientes que progridem após utilizarem enzalutamida em um estágio inicial dificilmente utilizarão o mesmo medicamento em estágios mais avançados da doença, o que deve reduzir os gastos com enzalutamida em estágios mais avançados"* **- Empresa detentora do registro**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

CONTRA A INCORPORAÇÃO

1. *"Concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do tratamento para câncer de próstata. (...) Em relação a análise econômica, o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos calculado pelo proponente está possivelmente subestimado, o recálculo realizado pelo contraponto e pela própria ANS são superiores. O RCEI e RCUI apresentados pelo proponente ultrapassam os parâmetros considerados custo-efetivos para o contexto brasileiro. Por isso, concordamos com a recomendação preliminar da ANS pela não incorporação do medicamento ao ROL de procedimentos."* **- Operadora**

2. *"(...) O custo elevado da Enzalutamida, especialmente em regimes combinados, não foi analisado em termos de custo-efetividade no estudo. Isso gera incertezas sobre a viabilidade de implementação ampla em sistemas de saúde com recursos limitados. Nesse sentido, destaca-se, novamente, a posição da FENASEG: "O impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos calculado pelo proponente está possivelmente subestimado, o recálculo realizado pelo contraponto e pela ANS mostram impacto substancialmente maiores". Sendo assim, o estudo base da referência para a indicação apresenta limitações metodológicas, há falta de análises econômicas detalhadas e sub-representação de populações diversas o que sugere cautela na extrapolação e implementação generalizada. Estudos adicionais são recomendados para reforçar a evidência e ainda validar sua aplicabilidade clínica e custo-efetividade."* **- Operadora**

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

- Sobre a inclusão da enzalutamida no Convênio 162/94, informa-se que no processo de avaliação de tecnologias do Rol, o custo de preço-fábrica com 18% de ICMS é utilizado para garantir comparabilidade da análise com outras tecnologias e permitir validade temporal da análise, uma vez que os acordos de isenção são mutáveis e sujeitos ao contexto externo. Importante destacar que o parecer apresentou a análise de sensibilidade avaliando o preço de aquisição de medicamentos considerando tabela CMED (PF 0%).

- O PROPONENTE considera que a suspensão do tratamento ocorre conforme a proporção de pacientes e a duração de suspensão do estudo EMBARK, o que pode não refletir a realidade. Destaca-se que o paciente pode retornar ao uso de enzalutamida ou de TPA se a concentração de PSA voltar a subir após a suspensão do tratamento, sem necessariamente mudar de estado de saúde. É importante mencionar que não há clareza sobre os dados de tempo de tratamento. O estudo EMBARK apresentou os seguintes resultados: no grupo de combinação, 90,9% dos pacientes (321 de 353) suspenderam o tratamento após uma mediana de 20,2 meses, sendo que 43,9% permaneceram sem tratamento por mais de 24 meses. É provável que cerca de 60% retornaram ao uso do medicamento. A mesma situação ocorre no grupo em monoterapia com leuprolida, onde 67,8% dos pacientes (240 de 354) interromperam o tratamento após uma mediana de 16,8 meses, e 32,1% ficaram sem tratamento por mais de 24 meses, sugerindo que cerca de 70% retornaram ao uso.

❖ Avaliação econômica e análise de impacto orçamentário da PAR (estudos econômicos)

- Há divergências na população avaliada com base nos critérios do estudo EMBARK, e o proponente utiliza dados frágeis para estimá-la. De acordo com as evidências apresentadas, foi realizado um estudo retrospectivo e observacional, baseado na revisão de prontuários médicos eletrônicos do Hospital Erasto Gaertner. O cálculo foi fundamentado em um estudo envolvendo apenas 15 pacientes com recidiva da doença em 5 anos, dos quais 6 apresentavam RBQ de alto risco (CPHSnm). No entanto, os métodos utilizados não foram descritos em detalhes.

- A estimativa de impacto orçamentário é imprecisa devido às incertezas quanto à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, market share e custeio. As contribuições apresentadas na consulta pública não sanam as incertezas levantadas no processo de análise crítica da submissão. Deste modo, as estimativas de impacto orçamentário podem estar subestimadas ou superestimadas de maneira importante. Dados epidemiológicos futuros e atualização das diretrizes relevantes podem contribuir para a redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.

Outros assuntos:

1. *"A ANS apresentou um parecer sobre o NICE o qual foi erroneamente interpretado pelos pareceristas. (...) adiante, o parecer diz que "A Astellas considera que há falta de maturidade nos dados de sobrevida global para realizar uma submissão".* ***A Astellas Reino Unido informou que discorda dessa informação, e a principal razão de não realizar uma submissão ao NHS/NICE se deve a questões comerciais e priorizações logísticas globais. Por essa mesma razão, a Astellas Canadá não realizou submissão à Agência Canadense de ATS (...).*** *Após revisão, no dia 26 de novembro de 2024, a Agência recomendou a incorporação de enzalutamida para o cenário de câncer de próstata não metastático sensível à castração."* - **Empresa detentora do registro**

- **ANÁLISE:** Vale destacar que **as decisões de incorporação devem ser analisadas dentro do contexto específico de cada realidade onde a agência atua**, a exemplo da contribuição acima.
  - Afinal, houve uma recomendação favorável pelo CDA-AMC (Canadá), após o processo de análise da ANS. A enzalutamida foi recomendada mediante condições clínicas específicas e poderá ser solicitada redução de preço.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O conteúdo integral do relatório de consulta pública, bem como a planilha de contribuições, estão disponíveis para consulta no sítio institucional da ANS dedicado à apresentação das consultas públicas encerradas.

Nesta página, deverá ser localizada a CP de interesse para acesso à documentação.

Consultas Públicas encerradas:

https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/consultas-publicas/consultas-publicas-encerradas

DISQUE ANS
0800 701 9656

Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

ans.reguladora @ANS_reguladora company/ans_reguladora @ans.reguladora ansreguladoraofic

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

Lista de Presença

36ª Reunião Técnica da COSAÚDE **22/01/2025**

N°	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANDREIA APARECIDA OLIVEIRA BESSA	FEBRARARAS
3	ANETE GAMA	ANS
4	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
5	ANNE KARIN DA MOTA BORGES	ANS
6	ANTONIO PAZIN FILHO	NATS HC FMRP - SESI
7	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARMEN LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
10	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
11	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLÁUDIO ABRAHÃO DO AMARAL	ABRA - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE ASMÁTICOS
14	CRISTINA GAMA	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
16	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
17	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
18	FERNANDO CESAR VICENTE DE PAULA	CMB
19	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
20	FLAVIA TANAKA	ANS
21	FRANCISCO EDUARDO CARDOSO ALVES	CFM
22	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED
23	GEISA LUZ	AFAG

24	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAUDE
25	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
26	IVANI FRANCISCO DE OLIVEIRA	CONSELHO FEDERAL DE PSICOLOGIA
27	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
28	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA)
29	LUCAS OKUMURA	ASTELLAS
30	LUCIANA HOLTZ DE CAMARGO BARROS	ONCOGUIA
31	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
32	MARTA SUNDFELD	ANS
33	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
34	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
35	PEDRO SADDI ROSA	FLEURY
36	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
37	PRISCILA TORRES DA SILVA	CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE
38	RENATO MANTELLI PICOLI	ORACLE
39	ROGÉRIO HOEFLER	CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA
40	ROMULO MARQUES	FEBRARARAS
41	SILVANA MARCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/UNIMED BH
42	SIM0NE HAASE KRAUSE	ANS
43	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
44	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
45	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS).