Relatório Preliminar da COSAÚDE – Darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático (UAT 222)

No dia 25 de novembro de 2026, no 2º dia da 57ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para a darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da da Lei 9656/1998, 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).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente BAYER S.A. e de contrapontos por representantes da Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (Fenaseg/Fenasaúde) e Associação Médica Brasileira (AMB). Em seguida, a ANS fez a apresentação do Relatório de Análise Crítica.

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 se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- A Associação Médica Brasileira (AMB), o Conselho Nacional de Saúde (CNS), o Conselho Federal de Farmácia (CFF) e a Federação Brasileira de Hospitais (FBH) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e são favoráveis à incorporação da UAT 222 Darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica;

- O Conselho Federal de Enfermagem (Cofen) endossa a SBOC e a SBU, se sensibilizou com o depoimento real e é favorável a incorporação da UAT 222;

- Biored Brasil, Núcleo de Defesa do Consumidor da Defensoria Pública do Estado do RJ (NUDECON/RJ) e Confederação Nacional do Comércio de Bens, Serviços e Turismo (CNC) são favoráveis à incorporação da UAT 222 Darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica;

- A Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (Fenaseg/Fenasaúde) manifesta a recomendação de não incorporação para darolutamida em combinação com TPA para CPHSm. As evidências não sustentam eficácia e segurança superiores aos demais ARPIs e esquemas respectivos disponíveis na saúde suplementar, justamente pela ausência de comparação direta e alta fragilidade das RSMA que realizam tal comparação. A RCUI para todas as comparações foi considerada alta, mesmo com as incertezas trazidas em relação a efetividade da terapia, além disso, é cerca de 6,3x maior que o limiar de custo-efetividade estabelecido para o Brasil. Por fim, o mesmo medicamento foi negado anteriormente para a população proposta na Conitec;

- A Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (Unimed do Brasil) endossa o RAC da ANS e o contraponto da Fenasaúde e recomenda preliminarmente a não incorporação da UAT 222;

- Confederação das Santas Casas de Misericórdia, Hospitais e Entidades Filantrópicas (CMB) acompanha a Fenasaúde, manifestando posição desfavorável à incorporação;

- Associação Brasileira de Planos de Saúde/Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (ABRAMGE/Sinamge): diante das evidências científicas apresentadas, preliminarmente acompanhamos posicionamento desfavorável da Fenasaúde;

- Confederação Nacional da Indústria (CNI): não recomendamos a incorporação nos termos apresentados nesta etapa. Há benefício clínico suficiente para considerar darolutamida + TPA como opção adicional, mas a análise econômica ainda precisa de uma base reproduzível. Solicitaria a correção e nova execução da AES, a conferência cuidadosa da planilha da AIO com cenários de preços e participação de mercado frente aos tratamentos ativos do Rol. Após esses ajustes, a proposta poderá ser reavaliada por ocasião da consulta pública;

- A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (Abrale) manifesta-se favoravelmente à incorporação da darolutamida, em combinação com a terapia de privação androgênica, para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático. Esse posicionamento considera a realidade clínica dos pacientes, a necessidade de ampliar as opções terapêuticas disponíveis e os benefícios potenciais da tecnologia, especialmente no que se refere ao perfil de interações medicamentosas, bem como o impacto do câncer de próstata. Endossamos, ainda, o posicionamento apresentado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC);

- O Conselho Nacional de Secretários de Saúde (CONASS) não recomenda preliminarmente a incorporação da darolutamida associada à terapia de privação androgênica para o tratamento de adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático. A decisão fundamenta-se na falta de comprovação de ganho no tempo de vida dos pacientes, além de a combinação apresentar resultados de eficácia e segurança semelhantes aos tratamentos duplos já oferecidos no rol e desempenho inferior ao esquema triplo que inclui o docetaxel. Do ponto de vista financeiro, a tecnologia apresenta custos elevados frente aos benefícios entregues e incertezas nos cálculos apresentados, sendo que a eventual economia estimada dependeria da substituição de tratamentos triplos que oferecem maior efetividade. Esse posicionamento acompanha o entendimento da Conitec, que também não recomendou a incorporação do medicamento devido à relação de custo-efetividade desfavorável e ao elevado impacto orçamentário;

- União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) acompanha a Fenasaúde e se posiciona preliminarmente pela não incorporação da UAT 222;

- O Conselho Federal de Odontologia (CFO), observados os limites de suas atribuições legais e competências institucionais, registra que a proposta de ampliação da cobertura da darolutamida não se insere em seu âmbito de competência temática, razão pela qual não apresenta manifestação técnica específica sobre a matéria.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

57ª REUNIÃO TÉCNICA DO COSAÚDE
25 de Novembro de 2026

Darolutamida para CPHSm

(câncer de próstata hormônio sens metastático)

Rubens Park
Médico urologista, PhD

Ricardo Saad
Farmacêutico, MSc



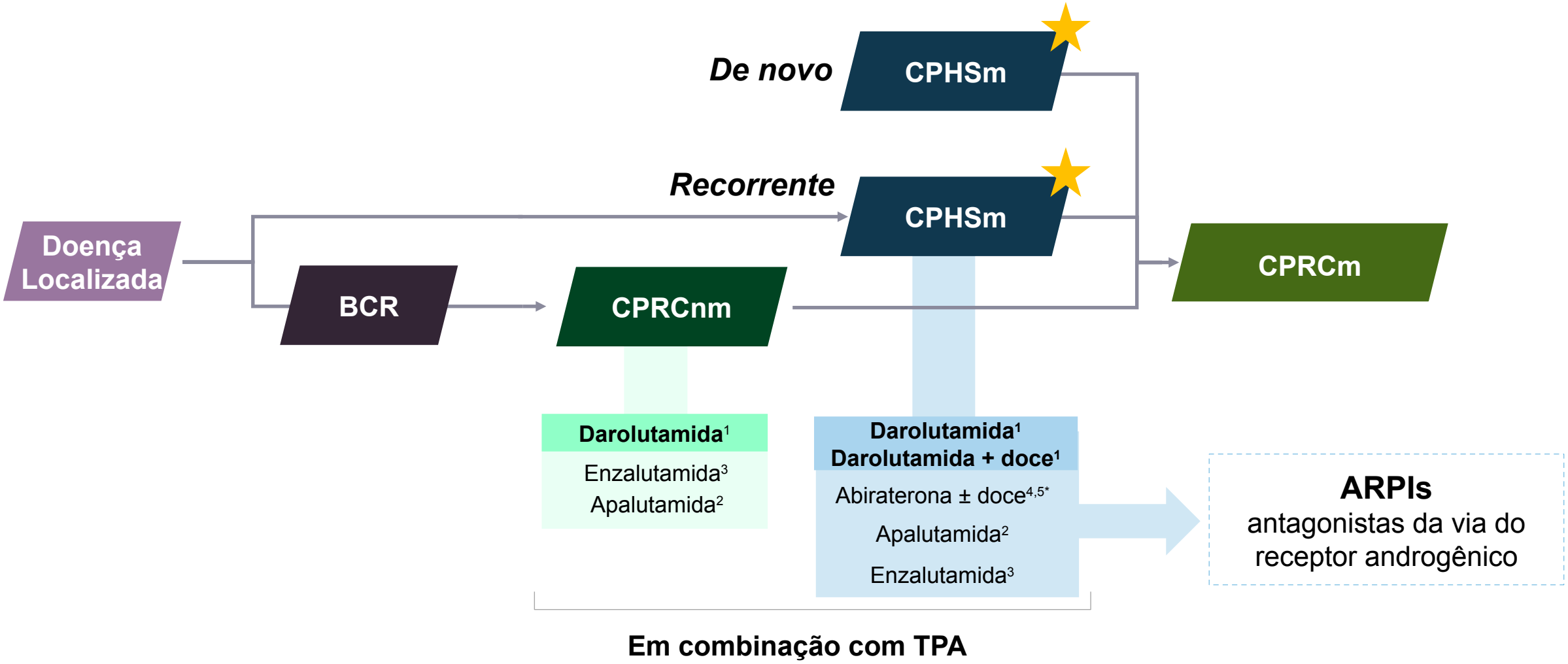
Conflitos de interesse

- Rubens Park e Ricardo Saad são funcionários da empresa demandante (Bayer)

História natural da doença e contexto regulatório

Introdução

História natural do câncer de próstata



*Sem aprovação de bula para combinação de abiraterona com docetaxel

TPA = Terapia de privação androgênica; CP= Câncer de próstata; CPRCm= Câncer de próstata resistente a castração metastático; CPRCnm= Câncer de próstata resistente a castração não metastático; CPHSm = Câncer de próstata hormônio sensível metastático;

Breferências: AYER S.A. Nubeqa® (darolutamida): bula do profissional de saúde. São Paulo: Bayer S.A. Bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2. JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. Erleada® (apalutamida): bula do profissional de saúde. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 3. ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DE MEDICAMENTOS LTDA. Xtandi® (enzalutamida): bula do profissional de saúde. São Paulo: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. Bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 4. JANSSEN-CILAG FARMACÊUTICA LTDA. Zytiga® (acetato de abiraterona): bula do profissional de saúde. São Paulo: Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 5. SPRATT, Daniel E. et al. Prostate Cancer, Version 3.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, v. 23, n. 11, p. 469-493, 2025. DOI: 10.6004/jnccn.2025.0052

Darolutamida (Nubeqa®)

APRESENTAÇÃO E POSOLOGIA

300 mg

Comprimido revestido

Frasco com 120 comprimidos

600 mg, 2 vezes ao dia

Dose diária total: 1.200 mg

Via oral

Preço fábrica ICMS 0%*:
R$ 12.514,54

INDICAÇÕES APROVADAS

✓	**CPRCnm** Não metastático resistente à castração	**Já incluídas na DUT 64 do anexo II da ANS**
✓	**CPHSm** Combinado com docetaxel quando clinicamente indicada	
✓	**CPHSm** Sem necessidade de uso concomitante com docetaxel	**Proposta de atualização do Rol**

DUT 64 – Anexo II

Darolutamida	Próstata	Tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. (Incluído pela RN nº 513/2022, a partir de 01/04/2022)
	Próstata	Em combinação com docetaxel, para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível. (Incluído pela RN nº 577/2023, a partir de 09/05/2023)

*Convênio CONFAZ 162/94 – medicamentos para tratamento de câncer

Referências: 1.Darolutamida. [Bula]. Finlândia: Bayer. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=NUBEQA>. Acesso em: 20/08/2026; 2.BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Lista de Preços de Medicamentos. Brasília, DF: ANVISA, 2026.

ARANOTE flexibiliza o tratamento com ou sem quimioterapia

MESMA INDICAÇÃO: CPHSm

Cobertura obrigatória atual

TPA Base terapêutica	**Docetaxel + TPA** Quimioterapia	**Apalutamida + TPA** ARPI oral
Enzalutamida + TPA ARPI oral	**Abiraterona + TPA ± docetaxel*** Incluído via CONITEC	**Darolutamida + docetaxel + TPA** ARASENS | tripla terapia

Proposta de ampliação de uso

Darolutamida + TPA

sem obrigatoriedade de docetaxel

Não muda a indicação e não amplia população-alvo: permanece CPHSm.
Não introduz uma nova molécula: darolutamida já integra o Rol.
Muda a condição de uso: possibilita o uso sem quimioterapia

A proposta amplia a escolha terapêutica dentro da mesma população já coberta, alinhando a darolutamida às opções orais sem docetaxel já disponíveis no Rol.

***O regime abiraterona + TPA + docetaxel não possui bula aprovada de uso no Brasil**

Referências: 1. Agência Nacional de Saúde Suplementar (Brasil). Anexo II: Diretrizes de Utilização (DUT) do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.Disponível em: https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/participacao-da-sociedade/atualizacao-do-rol-de-procedimentos/anexo_ii_dut_2021_rn_465-2021_rn683-2026.pdf

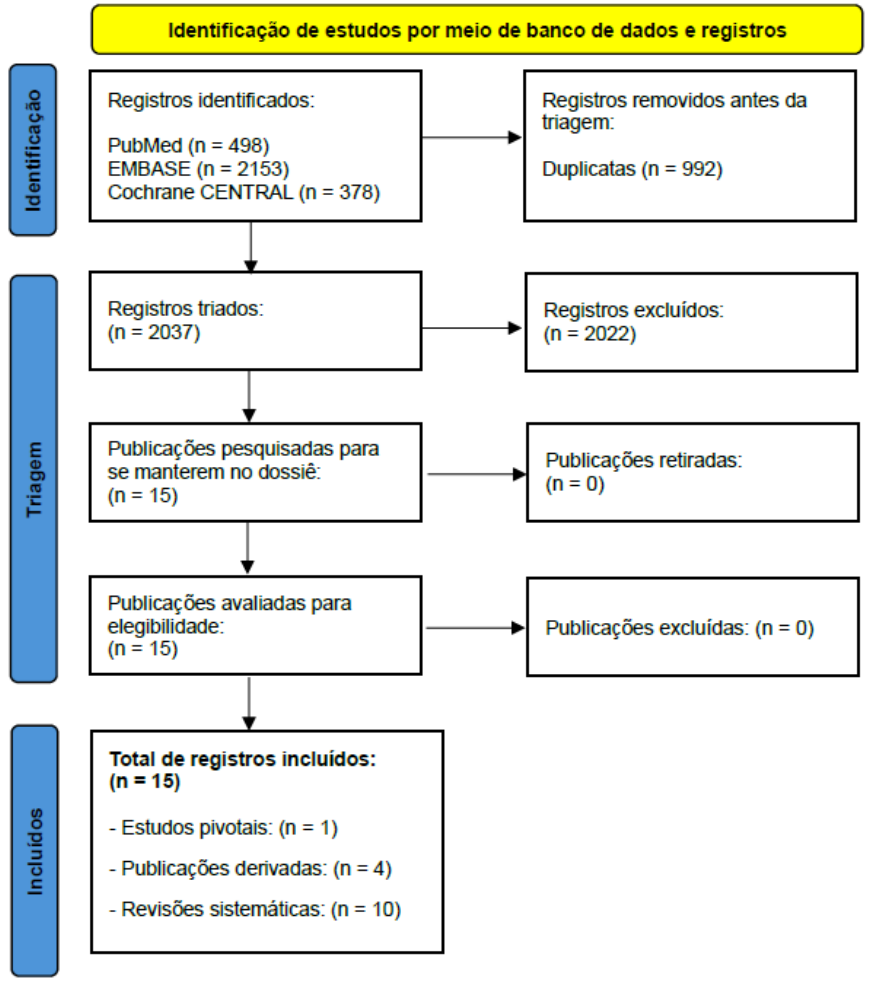
Revisão sistemática da literatura

Evidências clínicas

PICOT + PRISMA

P	**Adultos com CPHSm**
I	**Darolutamida + TPA**
C	TPA; DOC+TPA; ENZ+TPA; APA+TPA; ABI+TPA ± DOC; DAR+TPA+DOC
O	SLPr, SG, PSA, qualidade de vida e tempo até: terapia subsequente e CPRCm
T	Ensaios clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálises

TPA: Terapia de privação androgênica; DOC: Docetaxel; ENZ: Enzalutamida; APA: Apalutamida; ABI: Abiraterona; DAR: Darolutamida



Fonte: elaboração própria.

Desenho do Estudo ARANOTE[1-4]

Pacientes (N=669)

- CPHSm[a]
- ECOG PS: 0-2

Fatores de Estratificação:

- Metástases viscerais (avaliadas por revisão central): presentes/ausentes
- Terapia local prévia: Sim/Não

Randomização 2:1

Darolutamida 600 mg 2x/dia + TPA (N=446)

Placebo + TPA (N=223)

Desfecho Primário: SLPr (Revisão Central)

Desfechos Secundários:

- SG
- Tempo até o início de terapia antineoplásica subsequente
- Tempo até CPRC
- Tempo até progressão do PSA
- Taxas de PSA indetectável (<0,2 ng/mL)
- Tempo até progressão da dor (BPI-SF)
- Segurança

Outros Desfechos Pré-Especificados incluem:

- Tempo até deterioração do total FACT-P

: Doença metastática confirmada por método de imagem convencional, seja por cintilografia óssea positiva com 99mTc-fosfonato, ou metástases de tecidos moles ou viscerais, seja por TC ou RM contrastada de abdome/pelve/tórax avaliada por revisão central.

Referências : 1. Clinicaltrials.gov identifier: NCT04736199 Acessado em 17 de julho de 2024. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04736199. 2. Haresh KP, et al. Pôster apresentado em: The American Society of Clinical Oncology Genitourinary Cancers Symposium; 17-19 de fevereiro de 2022. Resumo TPS200. 3. Saad F, et al. Apresentado em: European Society for Medical Oncology Congress 2024. 13-17 de setembro de 2024; Barcelona, Espanha. Resumo LBA68. 4. Saad F, et al. J Clin Oncol. 2024. doi:10.1200/JCO-24-01798.

Corte de dados: 7 de junho de 2024

ClinicalTrials.gov: NCT04736199

Estudo ARANOTE confirma eficácia de darolutamida no CPHSm

Estudos ARASENS e ARANOTE

demonstraram a eficácia robusta de darolutamida

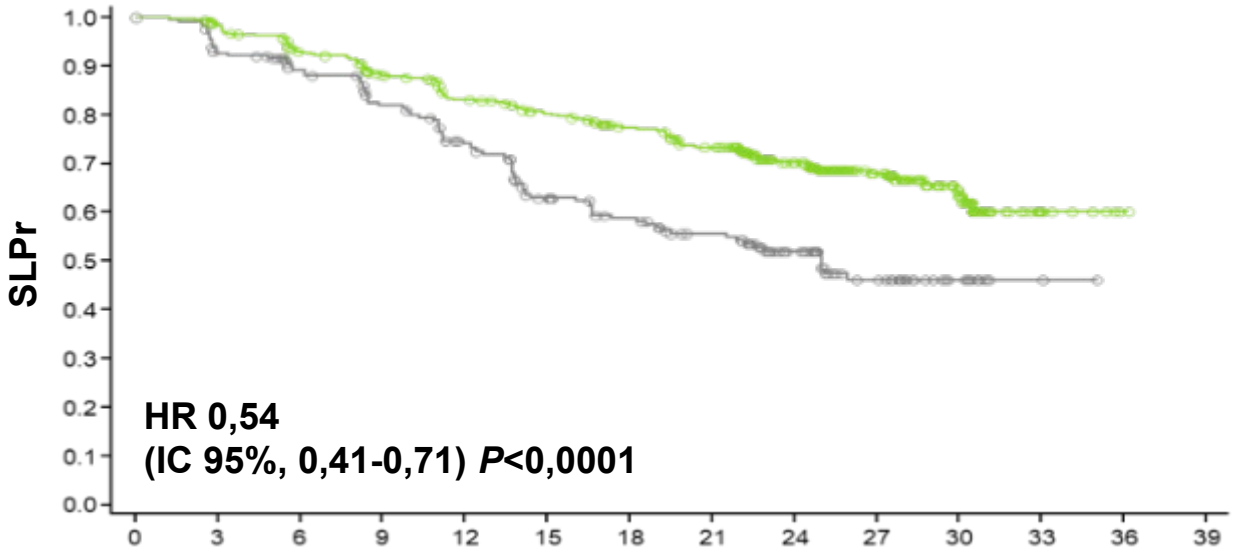
com e sem docetaxel, além de reforçar seu perfil de tolerabilidade favorável em CPHSm

ARANOTE é o segundo estudo positivo de darolutamida em CPHSm, reforçando as evidencias nesse perfil de paciente em conjunto com os resultados do estudo ARASENS[1,2]

ARANOTE é o segundo estudo positivo de darolutamida em terapia dupla com TPA, dando suporte aos resultados do estudo ARAMIS (CPRCnm)[1,3]

ARANOTE

Desfecho primário: Darolutamida + TPA, quando comparado ao placebo + TPA, **reduziu significativamente o risco de progressão radiológica e morte em 46%**[1]



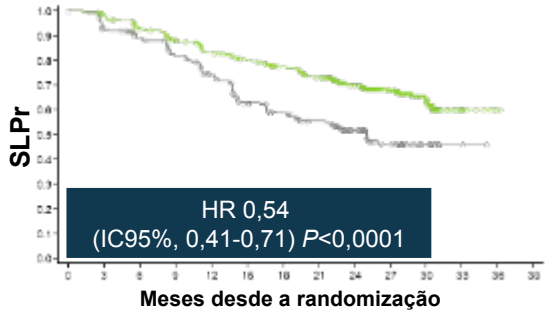
TPA = Terapia de privação androgênica;; CPRCnm = Câncer de próstata resistente à castração; CPHSm = Câncer de próstata hormônio sensível metastático;; SLPr = Sobrevida livre de progressão radiológica; DOC = docetaxel.

Referências: 1. Saad, F et al. "Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial." Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology vol. 42,36 (2024): 4271-4281. doi:10.1200/JCO-24-01798; 2. Smith MR et al. Darolutamide and survival in metastatic, hormone-sensitive prostate cancer. NEJM, 386(12):1132–1142. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119115 3. Fizazi K et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. NEJM, 380(13):1235–1246. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1815671

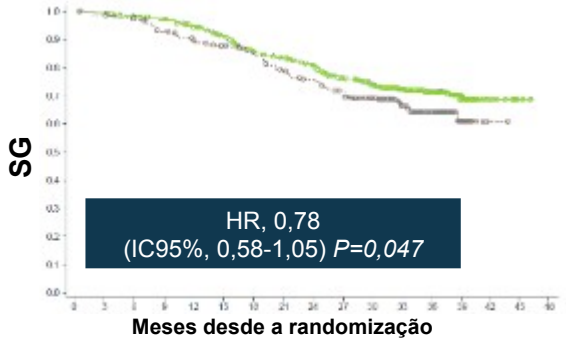
Desfechos secundários do estudo ARANOTE

Darolutamida + TPA Placebo + TPA

Darolutamida **reduziu o risco de progressão radiológica ou morte em 46%**[1]



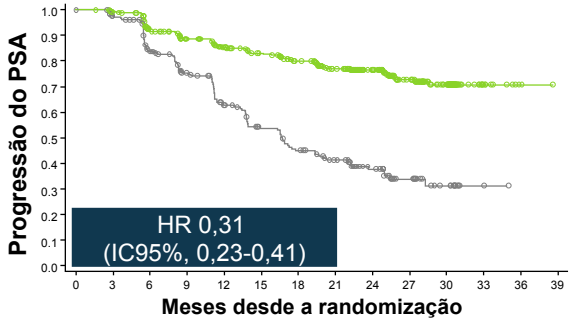
Darolutamida **reduziu o risco de morte em 22%**[2]



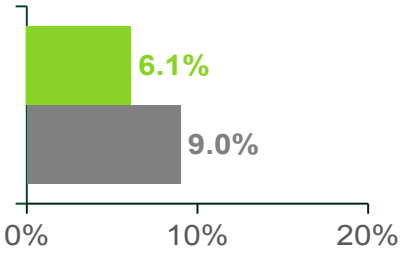
Darolutamida **reduziu o risco de progressão para CPRC em 60%**[1]

Darolutamida **reduziu o risco de progressão da dor em 28%**[1]

Darolutamida foi associada a **respostas de PSA profundas e duradouras**[1]



ARANOTE é o **único estudo em CPHSm a mostrar taxa de descontinuação no braço de tratamento menor que placebo**[1]



EAETs comumente associados a ARIs foram geralmente semelhantes entre os braços de tratamento[1]



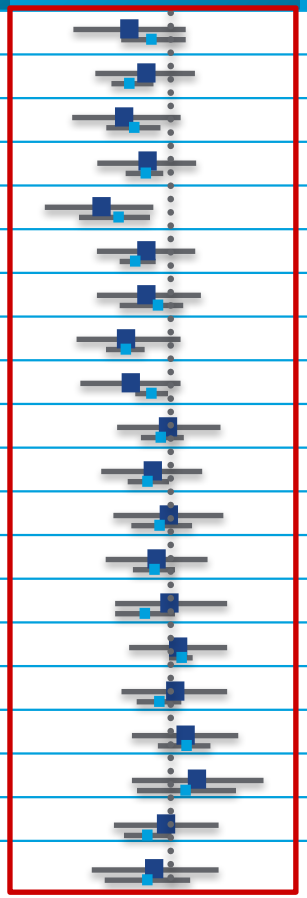
TPA, terapia de privação androgênica; iRA, inibidor da via do receptor de androgênio; IC, intervalo de confiança; CPRC, câncer de próstata resistente à castração; HR, razão de risco; CPHSm, câncer de próstata metastático hormônio-sensível; SG, sobrevida global; PSA, antígeno prostático específico; SLPr, sobrevida livre de progressão radiológica; EAET, evento adverso emergente do tratamento.

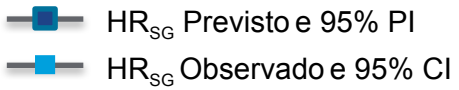
Referências: 1. Saad F, et al. J Clin Oncol. 2024. doi:10.1200/JCO-24-01798. 2. Saad F, Shore N, Vjaters E, et al Eur Urol 2026. doi:10.1016/j.eururo.2026.07.026

O modelo preditivo prevê com precisão e confiabilidade a SG com base no SLPr

Forest Plot Comparando as previsões do modelo com os dados observados em estudos c/ ARPIs[a]

Estudo	Alinhamento[b]	SG Prevista (95% PI)[c]	SG Observada (95% CI)
ARANOTE	✓	0.64 (0.35, 1.17)	0.81 (0.59, 1.12)
ARCHES	✓	0.76 (0.45, 1.29)	0.66 (0.53, 0.82)
TITAN	✓	0.63 (0.35, 1.11)	0.68 (0.51, 0.90)
CHAARTED	✓	0.78 (0.46, 1.35)	0.76 (0.62, 0.93)
CHART	✓	0.48 (0.26, 0.86)	0.58 (0.42, 0.80)
ENZAMET	✓	0.78 (0.46, 1.31)	0.70 (0.58, 0.84)
GETUG-AFU 15	✓	0.79 (0.45, 1.38)	0.88 (0.68, 1.14)
LATITUDE	✓	0.63 (0.37, 1.07)	0.62 (0.51, 0.76)
PEACE-1	✓	0.66 (0.38, 1.14)	0.82 (0.69, 0.98)
STAMPEDE A-B	✓	0.98 (0.56, 1.69)	0.91 (0.72, 1.15)
STAMPEDE A-C	✓	0.82 (0.48, 1.41)	0.79 (0.64, 0.98)
STAMPEDE A-D	✓	0.97 (0.54, 1.76)	0.91 (0.66, 1.26)
STAMPEDE A-E	✓	0.86 (0.50, 1.48)	0.83 (0.67, 1.03)
STAMPEDE A-F	✓	1.00 (0.55, 1.81)	0.76 (0.55, 1.05)
SWOG 9346	✓	1.08 (0.65, 1.78)	1.13 (1.00, 1.27)
CALGB 90202	✓	1.05 (0.60, 1.82)	0.88 (0.70, 1.11)
KEYNOTE-991	✓	1.17 (0.66, 2.06)	1.16 (0.88, 1.53)
KYUCOG-1401	✓	1.32 (0.64, 2.72)	1.17 (0.69, 1.97)
MRC PRO5	✓	0.96 (0.55, 1.69)	0.78 (0.61, 1.00)
ZAPCA	✓	0.85 (0.44, 1.67)	0.78 (0.50, 1.22)





A **proximidade** dos dados e intervalos sobrepostos indicam que a **SG prevista para todos os ensaios estão alinhadas com a SG observada**

A precisão preditiva do modelo atende ao limite de validade de 95% do NICE, confirmando que o modelo é confiável e prevê efetivamente o SG com base no SLPr

[a]HRs na coluna "Observado" pode não corresponder às publicações associadas devido à imprecisão e assimetria resultante dos ICs publicados.
[b]Alinhamento entre o GE previsto e o observado; uma marca de seleção verde indica que o SG HR foi capturado por 95% do PI do SG HR previsto. [c]95% PI estima que um intervalo dentro do SG previsto provavelmente cairá.
ARPI, androgen receptor pathway inhibitor; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; SG, overall survival; PI, prediction interval.
Referências: Shore N, et al. *Eur J Cancer.* 2025;223:115513.

Darolutamida apresenta três estudos para CPHSm

ARASENS

CPHSm
Fase III | n = 1.305 | 2022

- **Darolutamida + TPA + docetaxel**
- **TPA + docetaxel**

SG: HR 0,68 (IC95% 0,57–0,80); p<0,001
Já incorporado ao RoI (RN nº 577/2023)

ARANOTE

CPHSm, sem quimioterapia
Fase III | n = 669 | 2024

- **Darolutamida + TPA**
- **TPA**

SLPr : HR 0,54 (IC95% 0,41–0,71); p<0,0001
Objeto central desta submissão

ARANOTE e ARASEC recrutaram de forma concomitante.

ARASEC

CPHSm – coorte norte-americana
Fase II | 160 pareados | 2026

- **Darolutamida + TPA**
- **Controle externo (CHAARTED)**

SLP: HR 0,29 | SG: HR 0,50 (p=0,003)
Coorte complementar

CPHSm, câncer de próstata hormônio-sensível metastático; HR, hazard ratio; IC, intervalo de confiança; SG, sobrevida global; SLP, sobrevida livre de progressão; SLPr, SLP radiográfica; TPA, terapia de privação androgênica.
Referências: 1. Smith 2022 (ARASENS); 2.Saad 2024 (ARANOTE); 3.McKay 2026 e 2025 (ARASEC);

Revisão sistemática: DAR + TPA mantém eficácia comparável e se diferencia em tolerabilidade e qualidade de vida

MESMA ORDEM DE EFICÁCIA | MENOR CARGA DE TOXICIDADE | MAIOR PRESERVAÇÃO DA QdV

EFICÁCIA COMPARATIVA

Sem diferença consistente entre as combinações de TPA com ARPI

para SLPr e SG vs. demais duplas com ARPI

Em baixo volume, DAR + TPA ficou entre os regimes de maior benefício em SLPr (HR 0,30).

TOLERABILIDADE

Primeiro lugar no ranqueamento global de segurança

EA grau ≥3 vs. demais ARPIs

vs. DAR + TPA: maior risco de hipertensão com enzalutamida (OR 2,03) e abiraterona (OR 3,18); maior fadiga com enzalutamida (OR 3,22).

QUALIDADE DE VIDA

Maior probabilidade de retardar a deterioração do FACT-P

melhor ranqueamento entre os ARPIs

Vantagem significativa vs. apalutamida (HR 0,74); tendência favorável vs. enzalutamida e abiraterona.

Referências: 1. Saad et al., 2024 (ARANOTE); 2. Saad et al., 2025 (análise derivada do ARANOTE); 3. Morgans et al., 2026 (ARANOTE: dor, QVRS e segurança, Lancet Oncol; doi:10.1016/S1470-2045(26)00014-8); 4. Wallis et al., 2025 (ARASENS + ARANOTE: PSA e SG); 5. Morgans et al., 2026 (ARASENS + ARANOTE: QV e progressão por modelos conjuntos); 6. Cao et al., 2026 (RS/metanálise: ARAMIS, ARASENS e ARANOTE); 7. Di Costanzo et al., 2026 (RS/NMA); 8. Flauto et al., 2026 (RS/NMA); 9. Melchior et al., 2026 (RS/NMA de eficácia); 10. Shore et al., 2025 (RS/NMA ARANOTE); 11. Shore et al., 2026 (NMA de qualidade de vida entre ARPIs); 12. Zhang et al., 2025 (RS/metanálise ARASENS + ARANOTE com IPD); 13. Zhou et al., 2025 (RS/NMA); 14. Hoeh et al., 2025 (NMA atualizada de dupletos e tripletos, Eur Urol Focus; doi:10.1016/j.euf.2024.11.004); 15. Matsukawa et al., 2025 (RS/NMA de SLPr, SG e eventos adversos).

Avaliação de risco de viés e GRADE

Risco de viés – ARANOTE (RoB 2.0)

Baixo risco em todos os domínios

- ✓ Randomização
- ✓ Desvios da intervenção
- ✓ Dados ausentes
- ✓ Mensuração do desfecho
- ✓ Seleção dos resultados
- ✓ Derivadas: mesmo risco

Revisões sistemáticas/NMA (AMSTAR-2)

Qualidade global moderada



Nível 3 de 4

Pontos fortes: busca abrangente e seleção em duplicata

Limitações: lista de excluídos e financiamento não descritos

Não aplicado a: Shore 2026 e Hoeh 2025

GRADE ARANOTE (n = 669)

Desfecho	HR (IC95%)	Certeza
SLPr	**0,54** (0,41–0,71)	Alta
Sobrevida global	**0,81** (0,59–1,12)	Moderada[1]
Início de terapia subsequente	**0,40** (0,29–0,56)	Alta
Progressão a CPRCm	**0,40** (0,32–0,51)	Alta
Progressão do PSA	**0,31** (0,23–0,41)	Alta
Progressão da dor	**0,72** (0,54–0,96)	Alta

[1] Rebaixada por imprecisão grave: desfecho secundário sem poder estatístico, IC amplo e dados insuficientes para concluir sobre SG.

Demais domínios (risco de viés, inconsistência, evidência indireta, viés de publicação): não graves.

HR: hazard ratio; IC: intervalo de confiança; SLPr: sobrevida livre de progressão radiográfica; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático; ECR: ensaio clínico randomizado.

Referências: : Dossiê de Evidências Clínicas (PTC) ANS de Darolutamida elaborado pro HTAnalyze e Bayer

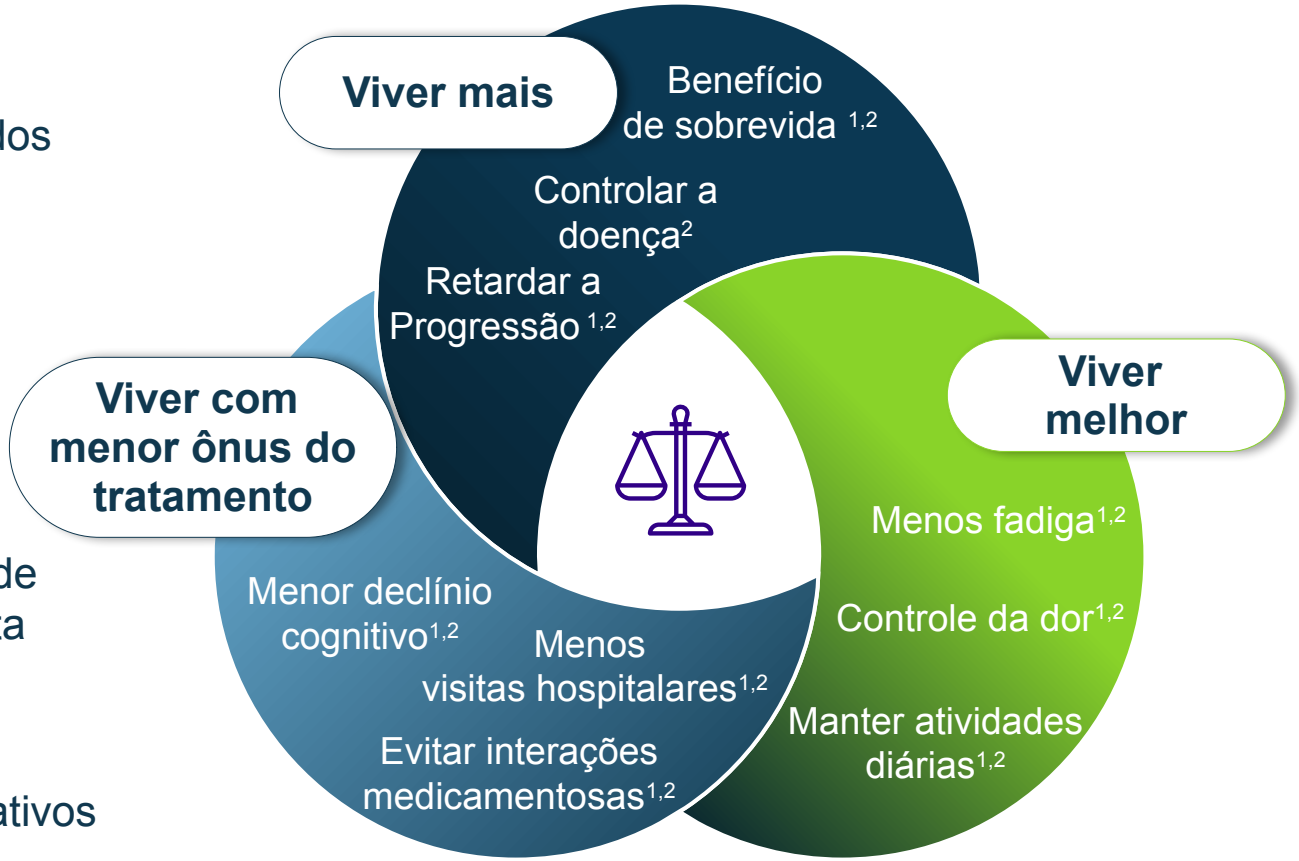
Diferenciais de darolutamida

no câncer de próstata

As prioridades dos pacientes vão além da sobrevida: Fadiga, cognição e ônus do tratamento são fatores-chave de decisão

Revisão sistemática dos valores, preferências e expectativas dos pacientes para decisões de tratamento[1]

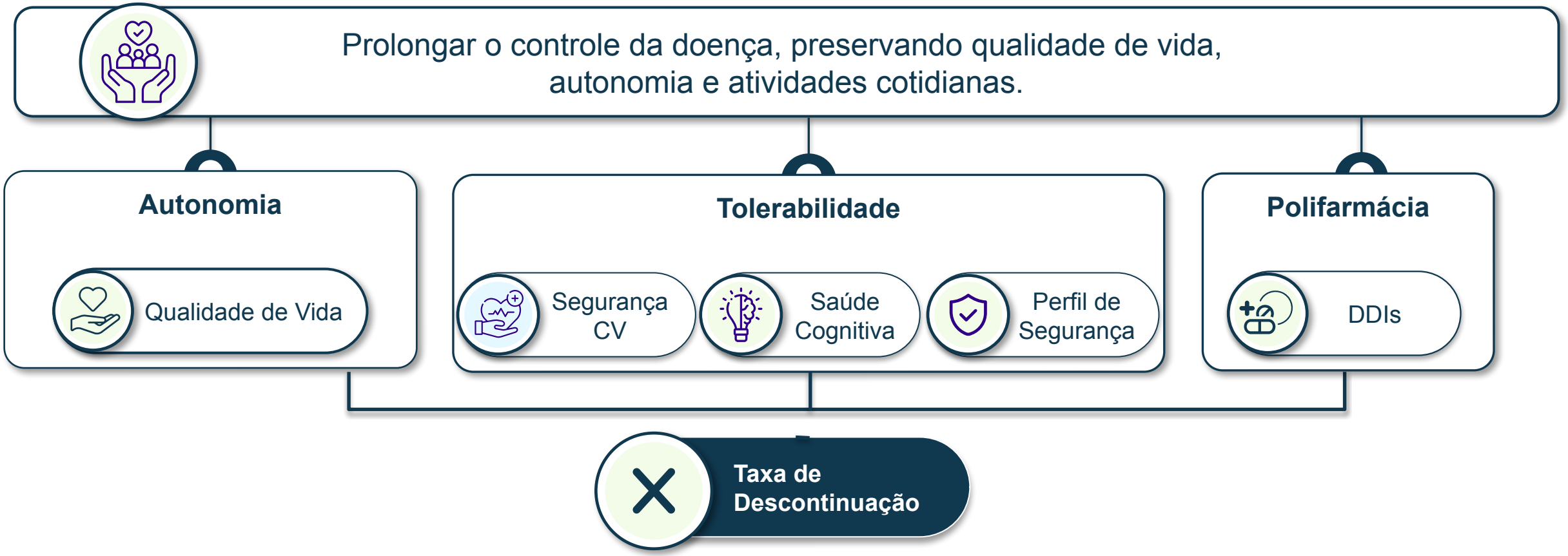
- **15** Estudos incluídos
- **1,491** Participantes
- **5** Experimentos de escolha discreta
- **7** Estudos qualitativos



O cuidado centrado no paciente exige **equilibrar a eficácia com a qualidade de vida e o ônus do tratamento**[1,2]

Referências: 1. Connor MJ, et al. Eur Urol Open Sci. 2021;36:9-18. 2. Menges D, et al. Patient Prefer Adherence. 2022:16:1539–1557.

Além da eficácia, tolerabilidade e manejo do tratamento contribuem para resultados sustentados

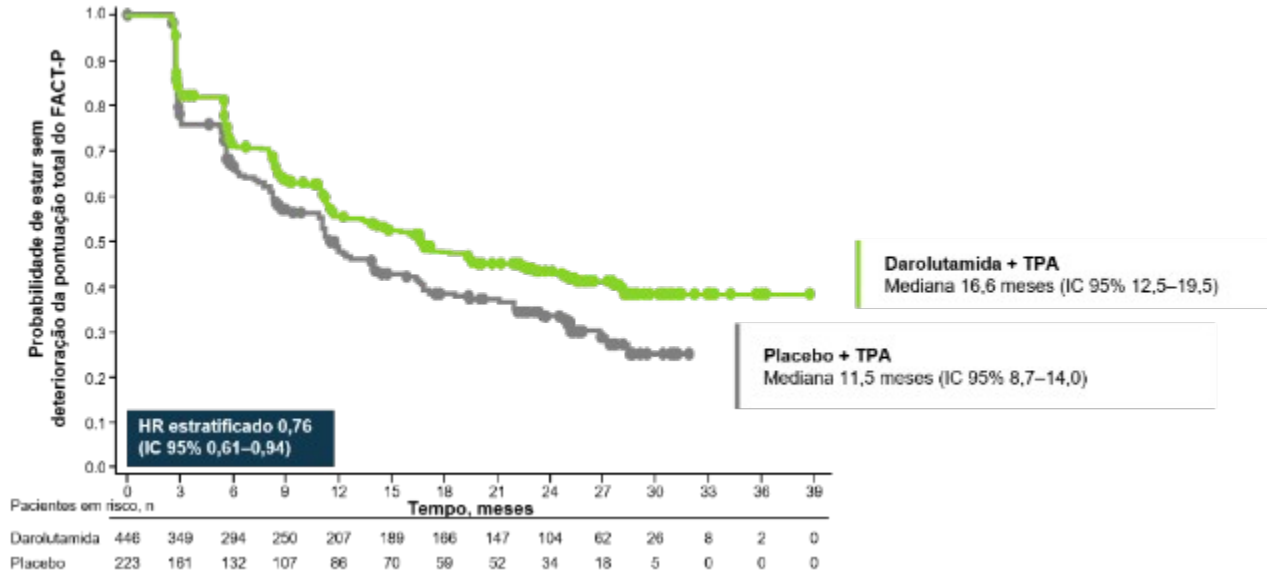


DDI, interação medicamentosa.

Darolutamida preserva qualidade de vida enquanto mantém o controle da doença

Metanálise em rede posiciona darolutamida entre as estratégias com maior preservação de qualidade de vida entre os ARPIs,

ARANOTE: tempo até a deterioração do FACT-P[a,1]



Metanálise em rede: comparação indireta entre terapias[b,2]

Tratamento	HR (IC 95%)	SUCRA[c]
Darolutamida + TPA	**Comparador**	**0,93**
Abiraterona + TPA	0,89 (0,69–1,16)	0,74
Enzalutamida + TPA	0,79 (0,60–1,04)	0,39
TPA isolada	**0,76 (0,61–0,94)**	0,23
Apalutamida + TPA	**0,74 (0,56–0,99)**	0,20

Redução de 24% no risco de deterioração da QVRS (≥10 pontos no FACT-P) com darolutamida + TPA vs placebo + TPA: HR 0,76 (IC 95% 0,61–0,94).

Maior probabilidade de atraso na deterioração de qualidade de vida (SUCRA 0,93): atraso significativo vs TPA isolada e vs apalutamida + TPA;

[a]Tempo desde a randomização até a primeira diminuição de ≥10 pontos na pontuação total do FACT-P. [b]NMA bayesiana de riscos proporcionais (modelo de efeitos fixos, caso-base); HR de darolutamida + TPA vs cada comparador (HR <1 favorece darolutamida + TPA); verde = IC 95% não inclui 1. [c]SUCRA: área sob a curva de ranking cumulativo; quanto maior, maior a probabilidade de ser a melhor opção.

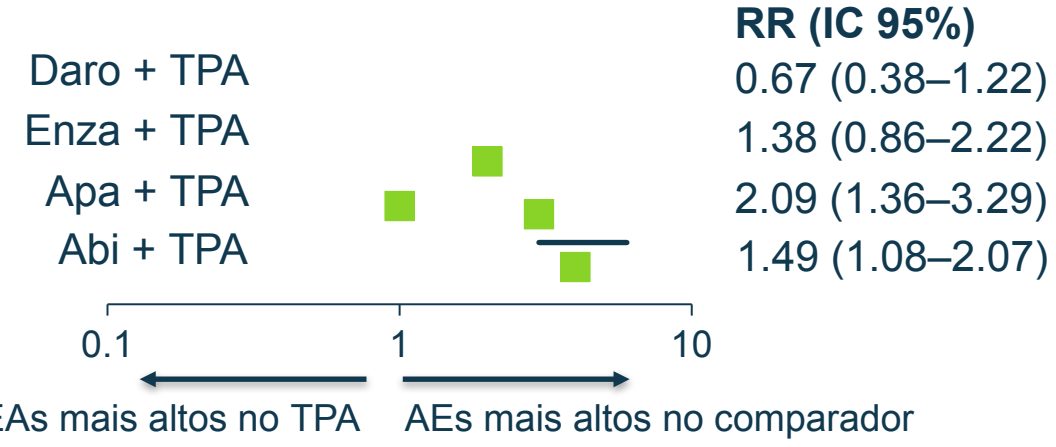
TPA, terapia de privação androgênica; ARPI, inibidor da via do receptor de androgênio; IC, intervalo de confiança; FACT-P, Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate; HR, razão de risco; NMA, meta-análise em rede; QVRS, qualidade de vida relacionada à saúde; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve; CPHSm, câncer de próstata metastático sensível à hormonioterapia.

Referências: 1. Morgans AK, et al. *Lancet Oncol.* 2026;27(5):614-624. 2. Shore N, et al. 2026 (NMA)

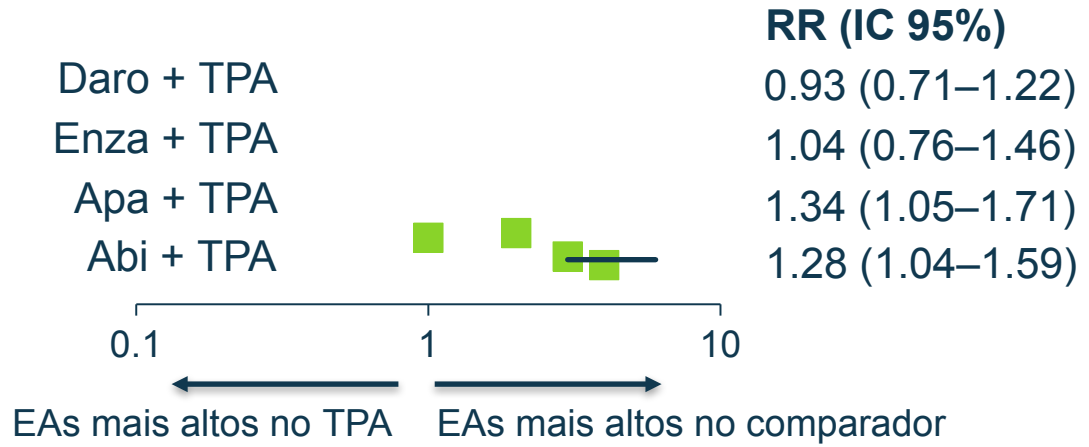
Metanálise em rede mostrou descontinuação devido a eventos adversos (EAs) e EAs sérios nas diferentes combinações de ARPIs

Darolutamida + TPA foi o único esquema terapêutico que aponta redução do risco de descontinuação por EAs e do risco de EAs sério comparado a TPA em monoterapia

Descontinuação devido a EAs



EAs sérios



*Este NMA avaliou PFS e SO, incorporando avaliação de heterogeneidade por meio de análises de subgrupos. Além disso, foi realizado um NMA separado de efeito de classe. Este analisou EAs de grau 3-5, AEs graves e descontinuação devido a EA.

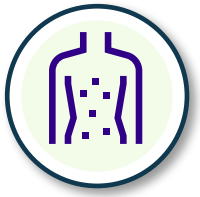
Abi, abiraterona + prednisona ou prednisolona; TDA, terapia de privação androgênica; EA, evento adverso; Apa, Apalutamida; IC, intervalo de confiança; Daro, Darolutamida; Enza, Enzalutamida; NMA: meta-análise em rede; RR, razão de taxas.

Referências:: Shore N, et al. *Câncer de próstata Disstática*. 2026; 29(3):558-566.

Contextualizando os riscos de eventos adversos entre os ARIs*

Qual o número necessário para causar dano (NNH) significa para 50.000 pacientes

Em uma população hipotética de 50.000 pacientes com mHSPC, darolutamida + TPA poderia levar a:



8.909

Menos casos de erupção cutânea

vs apalutamida + TPA



2.205

Menos casos de fogacho

vs apalutamida + TPA



2.146

Menos casos de fadiga

vs enzalutamida + TPA



1.108

Menos casos de piora cognitiva

vs enzalutamida + TPA

***ARis: Inibidores do receptor androgênio**

Esses estudos mostram diferentes cenários clínicos, incluem diferentes populações de pacientes e não têm a intenção de comparar terapias.

Estimativas derivadas do número necessário para causar dano (NNH) para eventos adversos de todos os níveis se aplicam a uma população hipotética de 50.000 pacientes.

TPA, terapia de privação de andrógenos; AE, evento adverso; mHSPC, câncer de próstata sensível a hormônios metastáticos; NNH, número necessário para causar dano.

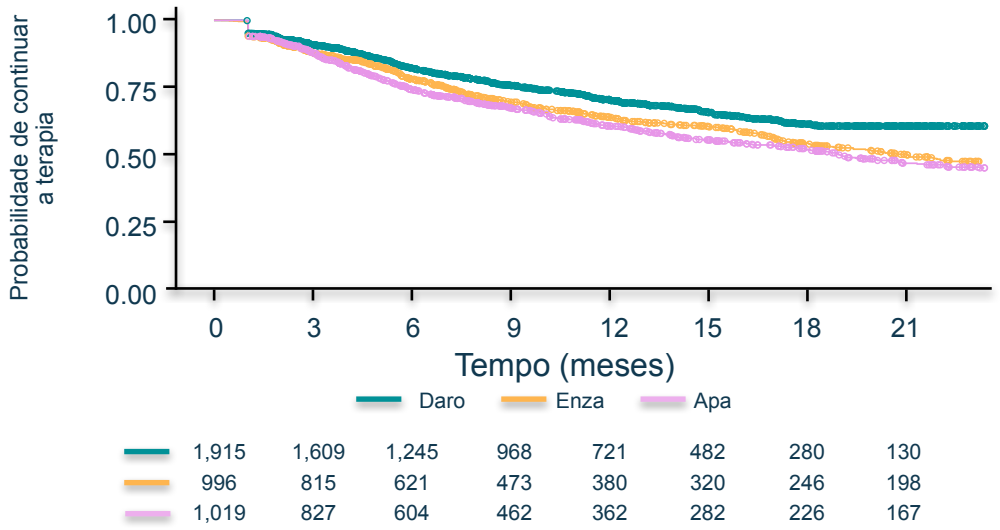
Referências: George DJ, et al. *Eur J Câncer*. 2026;246:116982.

Estudo do mundo real australiano compara a utilização de ARIs no CPHSm

Pacientes de darolutamida tiveram menor probabilidade de interromper o tratamento do que aqueles com enzalutamida ou apalutamida

~75% da distribuição nacional Todos os três ARIs reembolsados desde **2023** **3.930** homens com CPHSm

Tempo para a descontinuação do tratamento[a,b]



1.915 com darolutamida
996 com enzalutamida
1.019 com Apalautamida

Probabilidade de descontinuação aos 18 meses (IC 95%)

Daro	**39%**	(36-41)
Enza	**47%**	(43-50)
Apa	**49%**	(45-53)

***ARIs: Inibidores do receptor androgênio**
Análise retrospectiva de dados australianos de dispensação de prescrições desidentificados (NostraData, ~75% da dispensação nacional de farmácias de varejo; PBS10 usado para apoiar os achados do braço de darolutamida). Dados descritivos, não randomizados: comportamento de tratamento e persistência, não eficácia comparativa causal.
aDados de morte indisponíveis; desfechos compostos e análises de risco concorrentes não viáveis, potencialmente enviesando as estimativas de Kaplen-Meier. [b]Evento é definido como a interrupção do tratamento indexado. A descontinuação é definida como a ausência de dispensa de IRA por 31 dias (dias de suprimento) + 90 dias (período de carência).
Apa, apalautamida; ARI, inibidor do receptor de andrógenos; IC, intervalo de confiança; Daro, darolutamida; Enza, enzalutamida; mHSPC, câncer de próstata sensível a hormônios metastático.
Referências: Tran B, et al. Pôster apresentado em: Reunião Científica Anual de Câncer Urogenital e de Próstata da Austrália e Nova Zelândia; 26–30 de junho de 2026; Austrália. Pôster 24.

A segurança cardiovascular varia entre os ARPI

Diretrizes de Cardio-Oncologia do ESC[2]

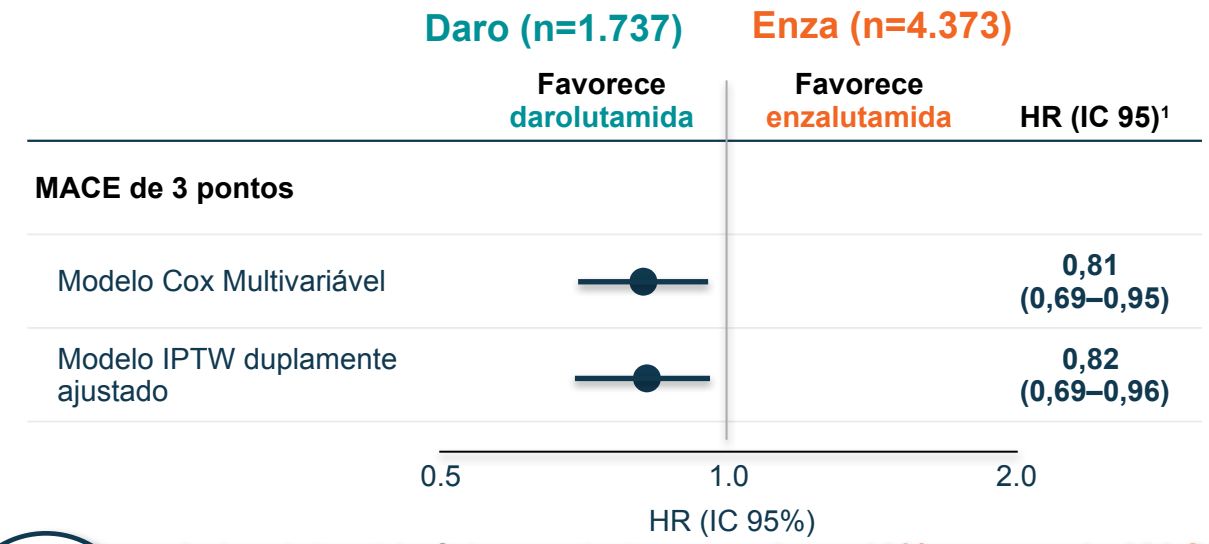
Possíveis complicações da CV com ARPIs

Toxicidade CV	Daro	Enza	Apa	Abi[a]
HTN	Comum	Comum	Comum	Comum
HG/DM			Comum	Comum
HF	Comum		Comum	Comum
IHD/MI	Comum	Comum	Comum	Comum
AF				Comum
↑QTc[b]	Incomum	Incomum	Incomum	Incomum

Sem dados | Raro: incidência de <0,1% | Incomum: 0,1% a <1% de incidência | Comum: incidência de 1% a <10% | Muito comum: incidência de ≥10%

Dados de Lyon AR, et al. *Eur Heart J.* 2022.

Análise retrospectiva de coorte nos EUA de 6.110 pacientes com CPRCnm ou CPHSm tratados no banco de dados Optum Clinformatics Data Mart dos EUA [2]



A darolutamida foi associada a um **risco 19% menor de MACE** (IM, AVC, morte por AVC) ao longo do tempo em comparação com enzalutamida

Diretrizes da EAU 2026: **"Em homens com comorbidade cardiovascular, um regime baseado em darolutamida pode ser preferível"[1]**

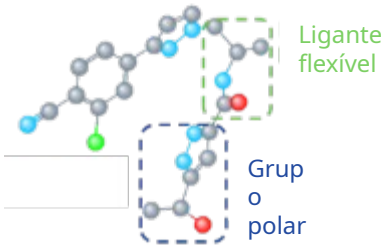
ARPI, antagonista da via dos receptores de andrógenos; IC, intervalo de confiança; CV, cardiovascular; Daro, darolutamida; EAU, Associação Europeia de Urologia; Enza, enzalutamida; HR, razão de risco; IPTW, probabilidade inversa de ponderação do tratamento; MACE, evento cardiovascular adverso major; CRPCm, câncer de próstata resistente à castração metastático; CPHSm, câncer de próstata sensível a hormônios metastáticos; MI, infarto do miocárdio; CPRCnm, CRPC não metastático; RR, razão de risco.

Referências: 1. c.e. 2. McManus H, et al. Apresentado em: Congresso Multidisciplinar Europeu sobre Cânceres Urológicos; 5–8 de novembro de 2026; Bruxelas, Bélgica. P127.

A Darolutamida é uma molécula estruturalmente distinta o que pode explicar sua diferença na penetração da BHE[1]

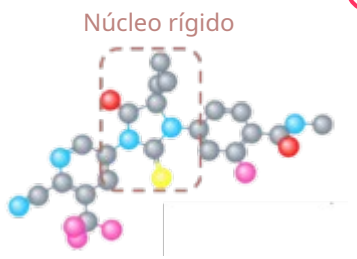
Darolutamida[1]

Interage com
372 drogas
27 graves (7%)[8]



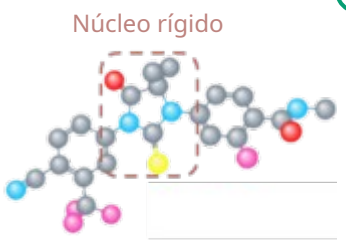
Apalutamida[2]

Interage com
681 drogas
285 graves (42%)[8]



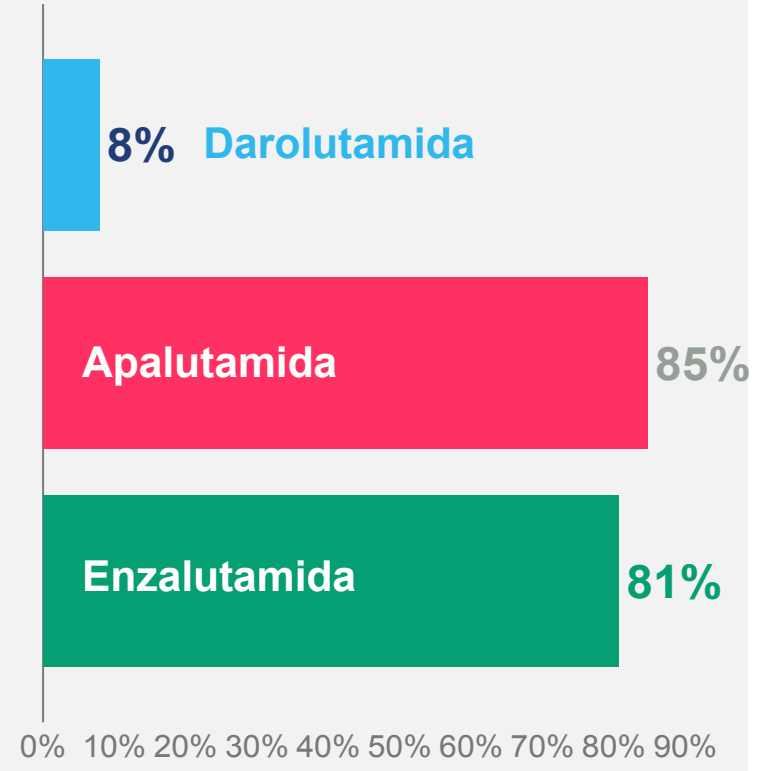
Enzalutamida[3]

Interage com
704 drogas
278 graves (40%)[8]



- A darolutamida é uma molécula mais polar com uma estrutura flexível[2-4]
- Maior polaridade, maior flexibilidade e maior potencial de formação de ligações de hidrogênio estão associados à **baixa penetração na BHE**[5]
- A darolutamida apresenta baixa penetração na BHE em comparação com a enzalutamida e a apalutamida em modelos pré-clínicos[6,7]

Razão de Concentração Cérebro/Sangue[7]



BHE, barreira hematoencefálica. Interações medicamentosas: informação individual para cada molécula, sem valor de comparação.

Referências: 1. Moilanen A, et al. *Sci Rep*. 2015;5:12007. 2. Pubchem. ID do composto: 15951529. Acessado em: 7 de abril de 2026. 3. PubChem. ID do composto: 67171867. Acessado em: 7 de abril de 2026. 4. PubChem. ID do composto: 24872560. Acessado em: 7 de abril de 2026. 5. Pajouhesh H, et al. *NeuroRx*. 2005;2(4):541-553. 6. Williams S, et al. *Target Oncol*. 2023;18:403-413. 7. Zurth C, et al. *J Clin Oncol*. 2019;37(suppl 7):156. 8. Drugs.com. Drug Interactions (darolutamida, enzalutamida, apalutamida). Acessado em: 21/11/2026.

Por que as interações medicamentosas importam: impacto nos desfechos clínicos

Mundo real: coorte ARPI Meet-URO (n=245; CPHSm e CPRCm) e ePAD (n=235; CPRCm em abiraterona ou enzalutamida)[1,2]

47% dos pacientes
apresentaram polifarmácia no início do ARPI[1]

33% dos pacientes
apresentaram interação medicamentosa de alto risco[1]

47% / 67%
dos pacientes em uso de abiraterona / enzalutamida afetados por interações[2]

Sobrevida livre de progressão[1]
Coorte ARPI, n=245

Grupo IM de baixo risco



35,9 meses

Grupo IM de alto risco



19,8 meses

HR 0,59 (IC 95% 0,38-0,90; *P*=0,016)

Desfechos com enzalutamida[2]
sem IM vs com IM

Sobrevida global mediana
45 vs 28 meses *P=0,04*

Resposta PSA50
74% vs 50% *P=0,04*

Tempo até falha do tratamento
23,9 vs 11,5 meses *não signif.*

Minimizar interações medicamentosas é relevante em pacientes com alta carga de comorbidades e tratamentos concomitantes.[1,2]

ARPI, inibidor da via do receptor androgênico; ePAD, electronic Prostate Cancer Australian Database; IM, interação medicamentosa

Referências: 1. Santamaria F, et al. ASCO 2026, Abstract e17019. 2. Zhong et al. *JCO Oncol Pract.* 2024;20(9):1231-1242. Comparações não diretas; coortes de mundo real distintas.

ARACOG: darolutamida apresentou menor declínio cognitivo que enzalutamida

Estudo iniciado pelo investigador prospectivo, Fase II, randomizado, N=111

Variação percentual mediana no MCCD em	Darolutamida (N=48)	Enzalutamida (N=47)	Valor *P* de Wilcoxon
24 semanas[1]	-15.8	-36.1	0.009
48 semanas[2]	-20.0	-33.3	0.043

RESULTADO CONSISTENTE

4 de 5 testes cognitivos favoreceram darolutamida

POR QUE IMPORTA

Memória, atenção e função executiva apoiam autonomia e atividades cotidianas

A função executiva e a memória de trabalho impactam partes da vida diária



Evidência comparativa direta reforça a diferenciação clínica da darolutamida além do controle tumoral.

Referências: ARACOG (AFT-47): estudo fase II, aberto, com população mista de câncer de próstata avançado; desfecho primário em 24 semanas. Morgans AK et al. J Clin Oncol. 2026;44(suppl 16):5005.

Análises econômicas

Custo-utilidade e impacto orçamentário

Custo-utilidade

Metodologia da análise de custo-utilidade

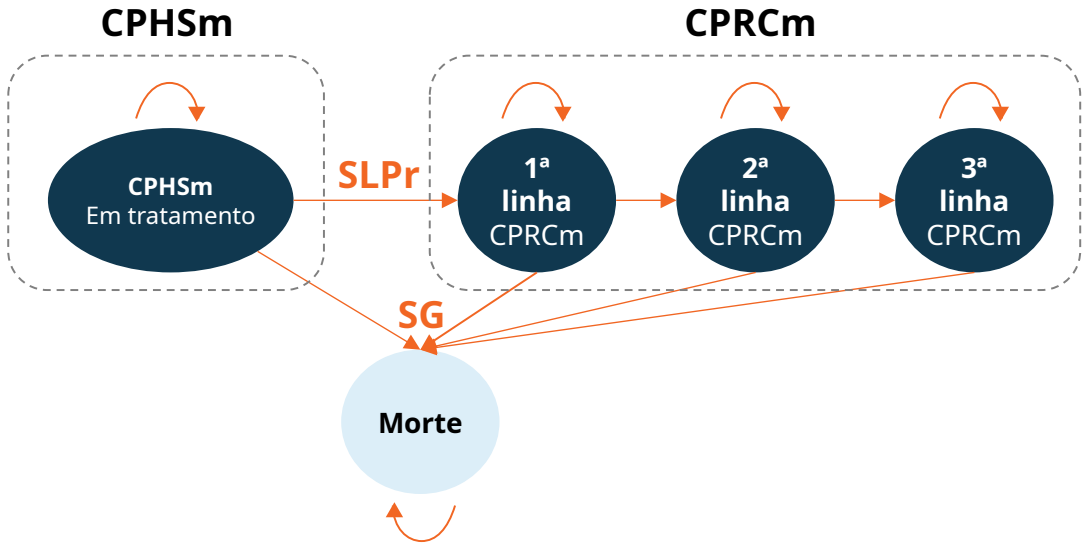
Parâmetro	Premissa
População alvo	Pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível
Perspectiva da análise	Saúde suplementar
Comparador	Docetaxel + TPA; Apalutamida + TPA; Enzalutamida + TPA; TPA
Horizonte temporal	20 anos
Medidas de efetividade	Anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R$)
Fonte de preços	CMED – Preço fábrica sem ICMS*
Modelo matemático	Modelo de transição de estados semi-Markov
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade probabilística e univariada
Taxa de desconto	5%

*Convênio CONFAZ 162/94 – medicamentos para tratamento de câncer

O modelo semi-Markov foi escolhido para representar separadamente tempo até progressão, sobrevida antes da progressão e sobrevida após a progressão, incluindo até três linhas pós-progressão.

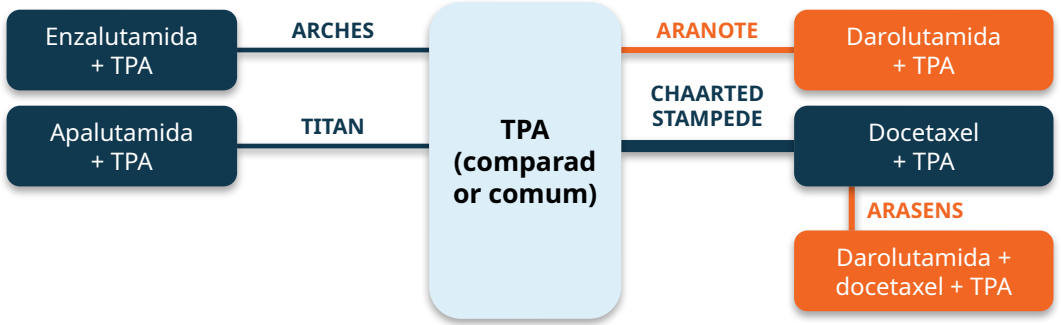
TPA: Terapia de privação androgênica

Estados de transição do modelo no modelo semi-markov



Fonte: elaboração própria.

Metanálise em rede – Evidencia clínica utilizada no modelo



Linha cheia: NMA PH / ML-NMR (ML-NMR caso-base: ARANOTE, ARASENS, CHAARTED). Espessura = nº de estudos.
*Tracejada: fora do caso-base (abiraterona, análise por subgrupo). Fonte: Dossiê econômico, seção 3.2

Fonte: elaboração própria.

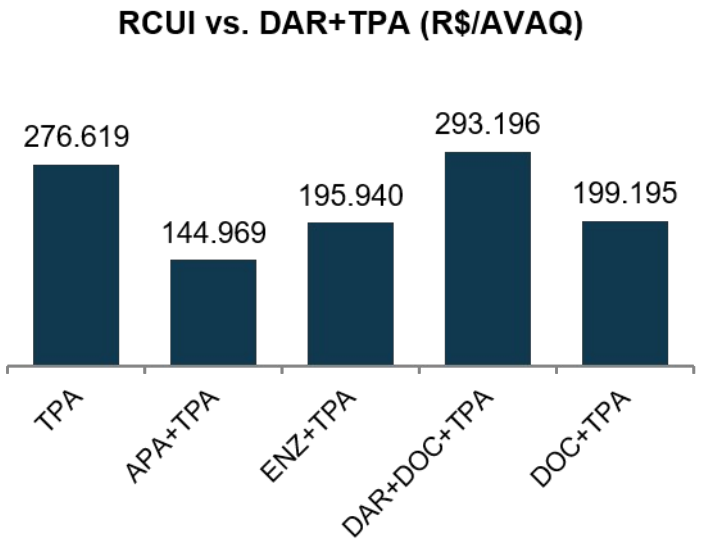
Resultados da análise de custo-utilidade

3,91 AVAQs
AVAQs por paciente com DAR+TPA

R$ 276.619/AVAQ
RCUI de DAR+TPA vs. TPA

R$ 27,5 a 56,1 mil
Diferença de custo de DAR+TPA vs. APA+TPA e ENZ+TPA em 20 anos

Categoria	DAR+TPA	TPA	APA+TPA	ENZ+TPA	DOC+TPA	DOC+DOC+TPA
Custo total (R$)	947.013	591.327	919.586	890.856	735.594	1.128.015
AVGs	6,74	4,34	6,53	6,43	4,63	7,42
AVAQs	3,91	2,63	3,73	3,63	2,85	4,53
Custos incrementais	-	355.686	27.427	56.157	211.419	-181.002
AVGs incrementais	-	2,39	0,20	0,31	2,11	-0,69
AVAQs incrementais	-	1,29	0,19	0,29	1,06	-0,62
RCEI (R$/AVG)	-	148.705	135.172	180.766	100.263	263.171
RCUI (R$/AVAQ)	-	**276.619**	**144.969**	**195.940**	**199.195**	**293.196**



Análises alternativas incluindo abiraterona – *De novo* e alto volume (indicação de bula)

Categoria	ABI+PRED+TPA	ABI+PRED+DOC+TPA
RCUI (R$/AVAQ): DAR+TPA vs. (*De novo*)	325.308	296.053
RCUI (R$/AVAQ): DAR+TPA vs. (Alto volume)	292.785	238.033

ICERs de outras submissões de CPHSm nas respectivas RACs

ICERs por relatório, com a tecnologia avaliada em cada UAT

Relatório UAT 74 | Tecnologia avaliada: **Darolutamida + docetaxel + TPA**		
Tratamento / comparação	**Custos totais**	**ICER (RCEI)**
Darolutamida + docetaxel + TPA	R$ 958.954,67	-
Docetaxel + TPA	R$ 322.952,01	R$ 708.750,12
Apalutamida + TPA	R$ 786.534,40	**R$ 476.743,32**
Enzalutamida + TPA	R$ 830.054,53	**R$ 366.497,06**
TPA	R$ 275.015,23	**R$ 516.603,73**

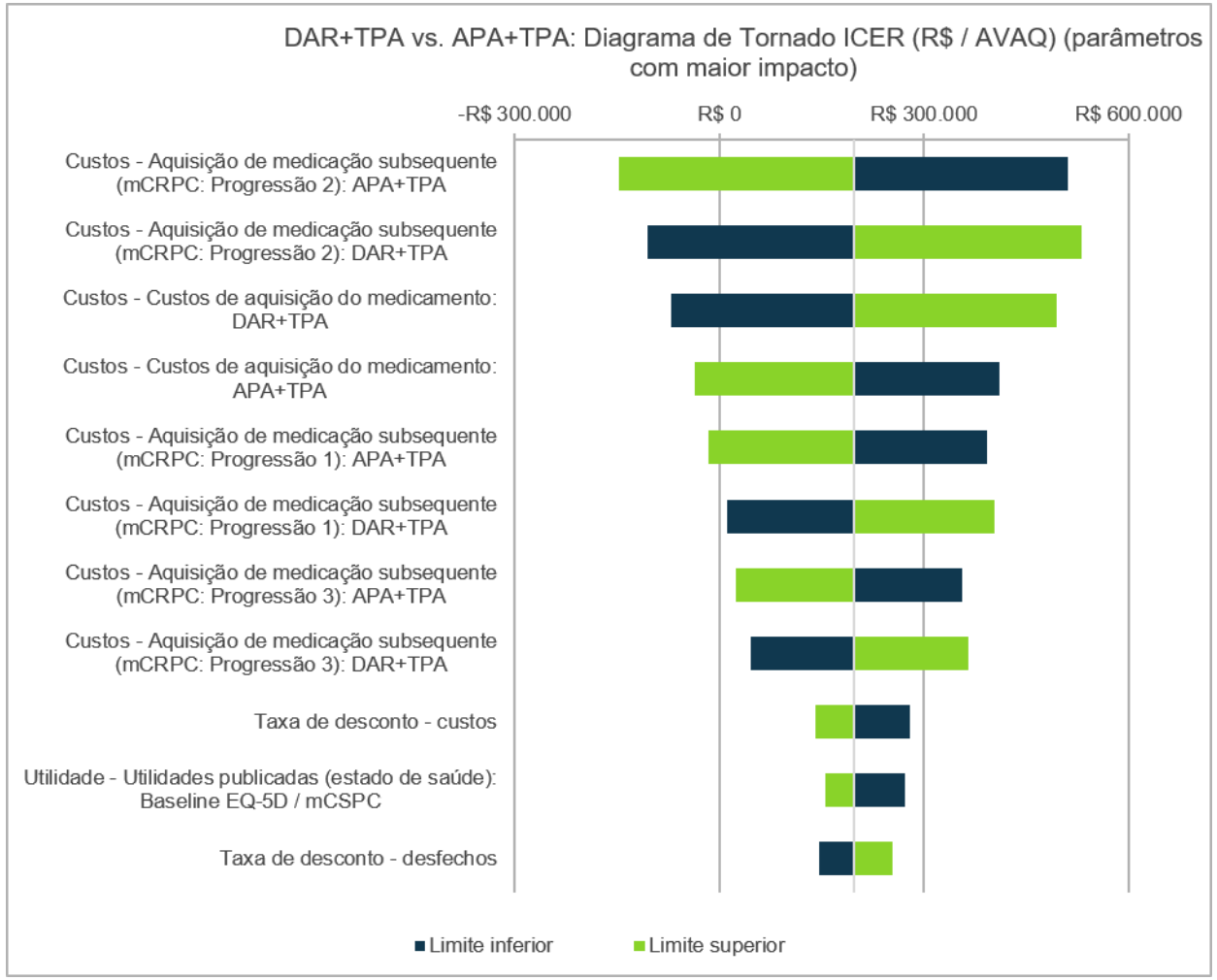
Relatório UAT 19 | Tecnologia avaliada: **Enzalutamida + TPA**		
Tratamento / comparação	**Custos totais**	**ICER (RCEI)**
Docetaxel + TPA	R$ 563.532	-
TPA monoterapia	R$ 596.945	Dominado
Enzalutamida + TPA	R$ 1.152.571	**R$ 363.426**

Relatório UAT 11 | Tecnologia avaliada: **Apalutamida + ADT**		
Tratamento / comparação	**Custos totais**	**ICER (RCEI)**
Apalutamida + ADT vs ADT monoterapia	-	**R$ 429.143**

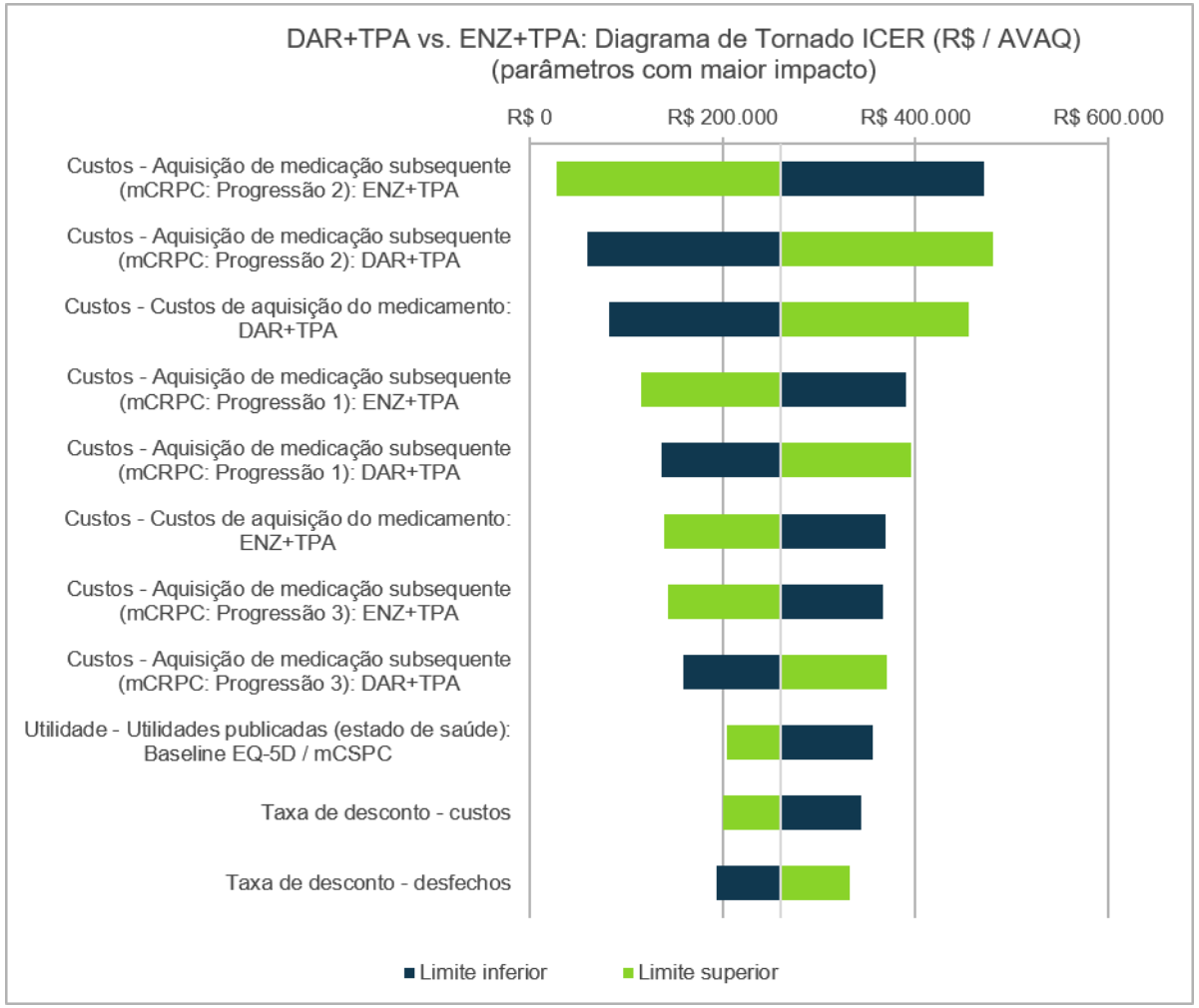
Referências: 1.Relatório Preliminar da COSAÚDE – Enzalutamida para câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm) (UAT 19) 2. Relatório Preliminar da COSAÚDE – Darolutamida para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel (UAT 74); 3. Relatório Preliminar da COSAÚDE – Apalutamida para Câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm) (UAT 11)

Análise de sensibilidade univariada

O principal parâmetro no modelo que influencia os resultados são os custos de progressão



Fonte: elaboração própria

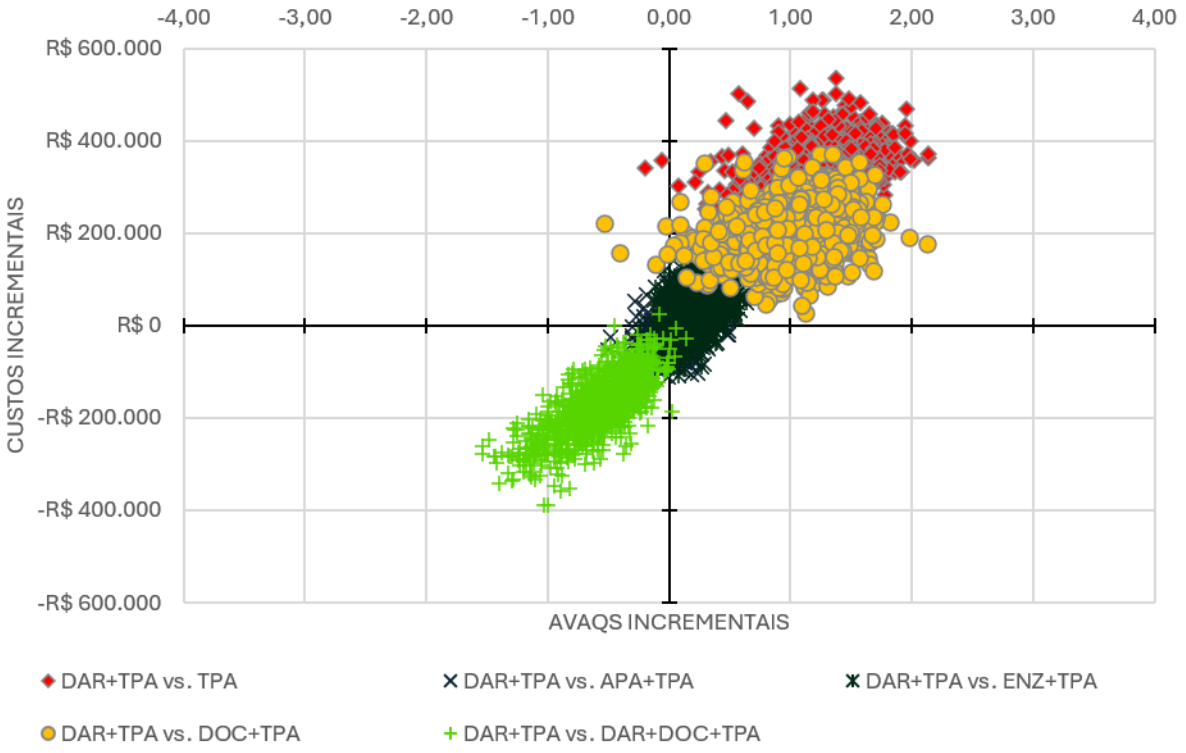


Fonte: elaboração própria

Análise de sensibilidade probabilística

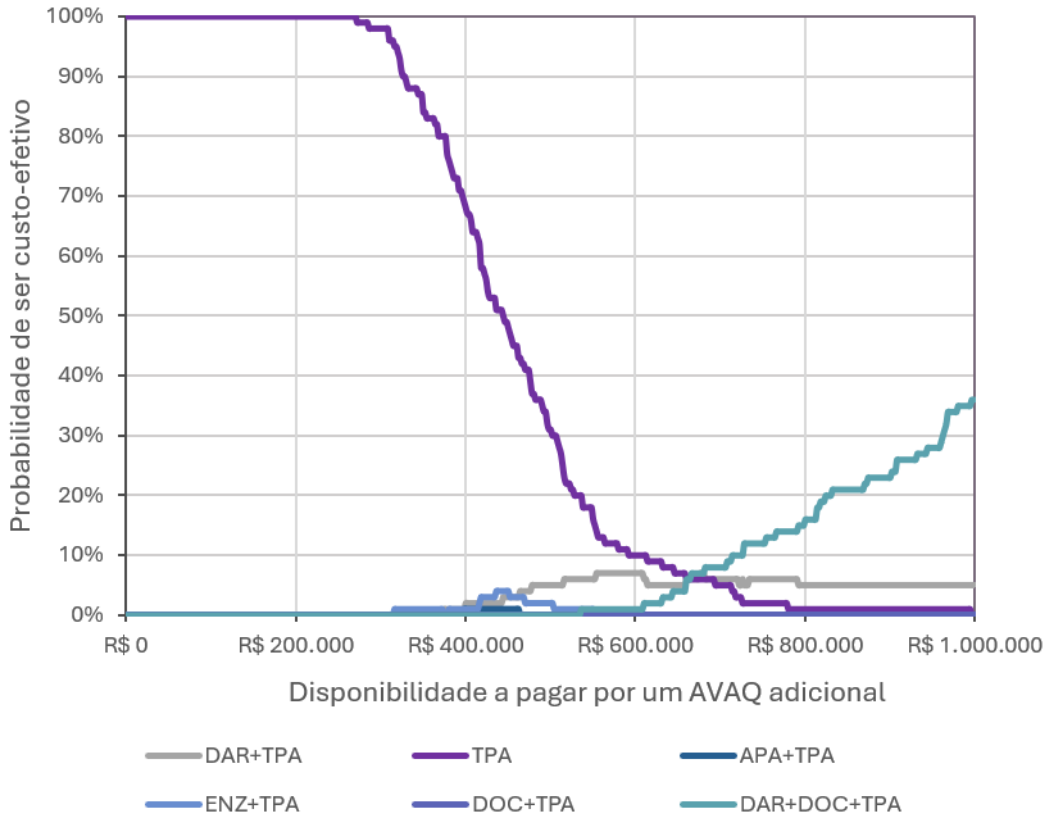
DAR+TPA apresenta ganhos de efetividade frente aos principais comparadores, com incerteza esperada nas estimativas econômicas; à medida que aumenta a disposição a pagar por AVAQ adicional, cresce sua probabilidade de representar uma alternativa custo-efetiva.

Plano de custo-efetividade incremental: DAR+TPA versus todos os comparadores



Fonte: elaboração própria

Curva de aceitabilidade de custo-utilidade

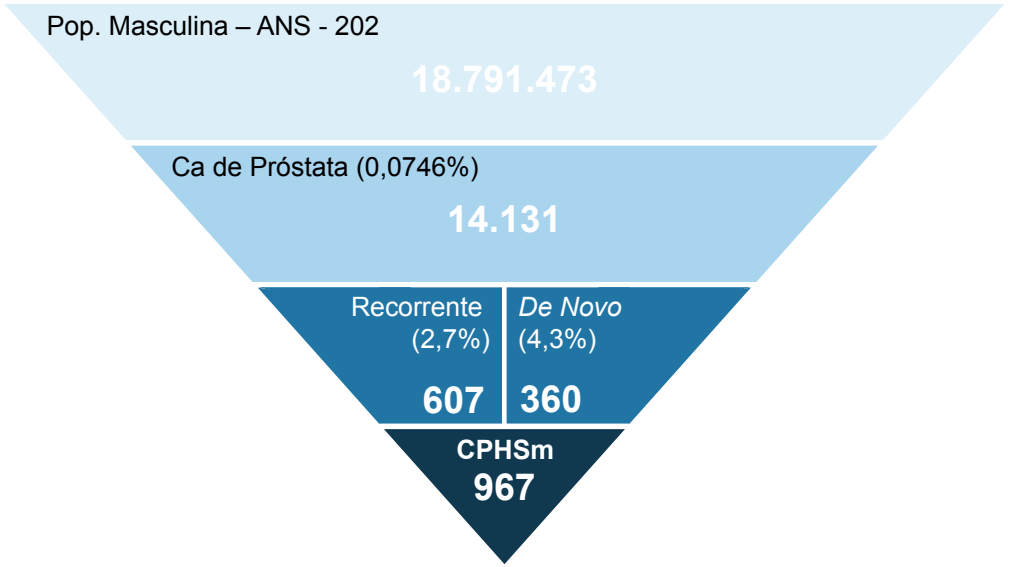


Fonte: elaboração própria

Impacto orçamentário

Epidemiologia e população na análise de impacto orçamentário

Funil de pacientes - 2027



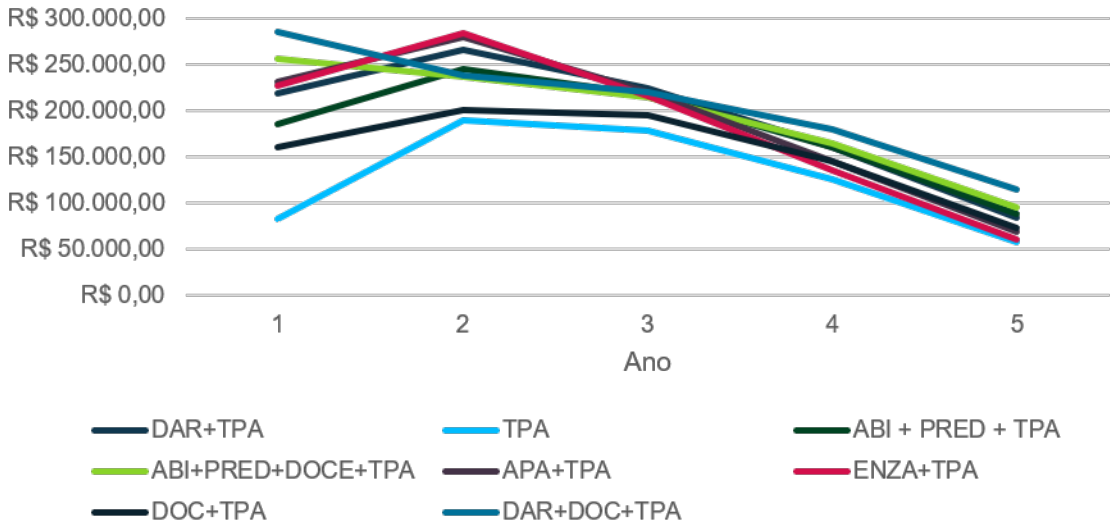
Total de pacientes com CPHSm por ano

Coorte	2027	2028	2029	2030	2031
Ano 1	967	975	982	990	997
Ano 2		967	975	982	990
Ano 3			967	975	982
Ano 4				967	975
Ano 5					967
Total cumulativo	**967**	**1.942**	**2.925**	**3.914**	**4.912**

Impacto orçamentário dinâmico:

A AIO mantém a coorte epidemiológica original e aplica o **custo médio anual por paciente originário daquela coorte**, que já vem do modelo econômico e incorpora mortalidade e progressão

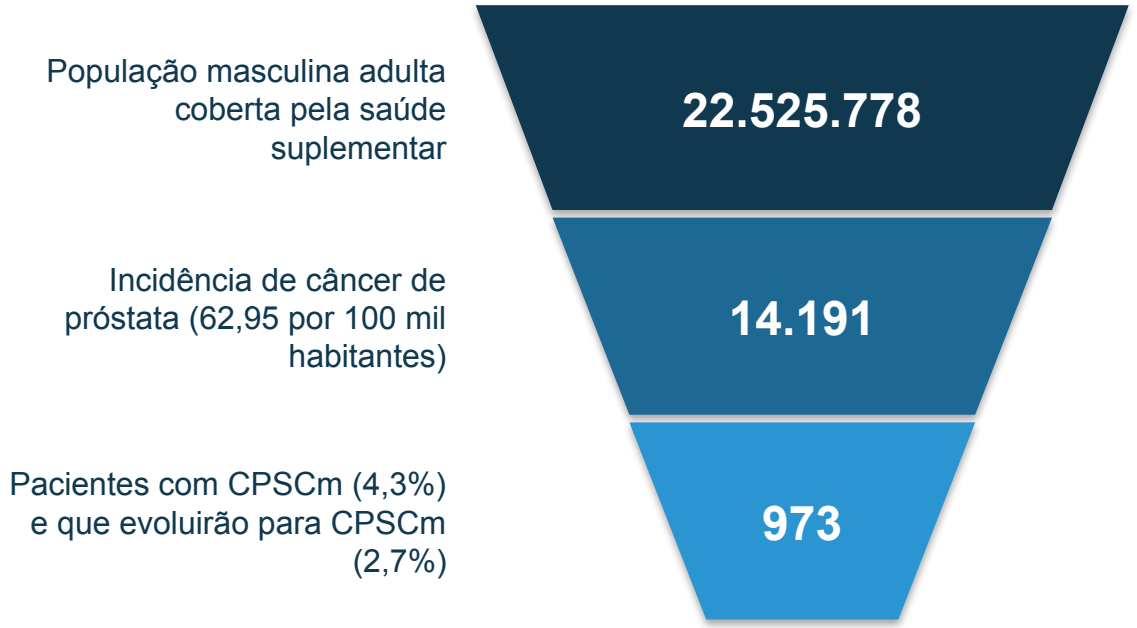
Custos anuais utilizados no AIO



Funis epidemiológicos de submissões anteriores

Recriação dos funis populacionais das submissões de enzalutamida e darolutamida + docetaxel

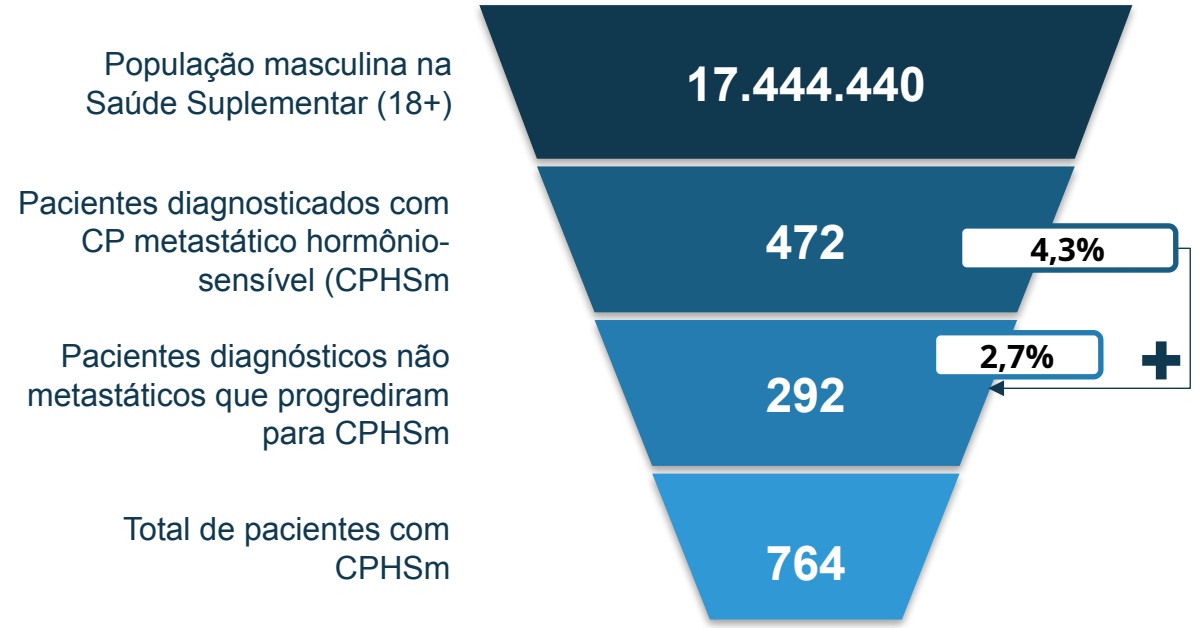
Enzalutamida – Submissão (UAT 19)



População elegível por ano

2023	2024	2025	2026	2027
973	979	985	991	996

Darolutamida (ARASENS) – Submissão (UAT 74)



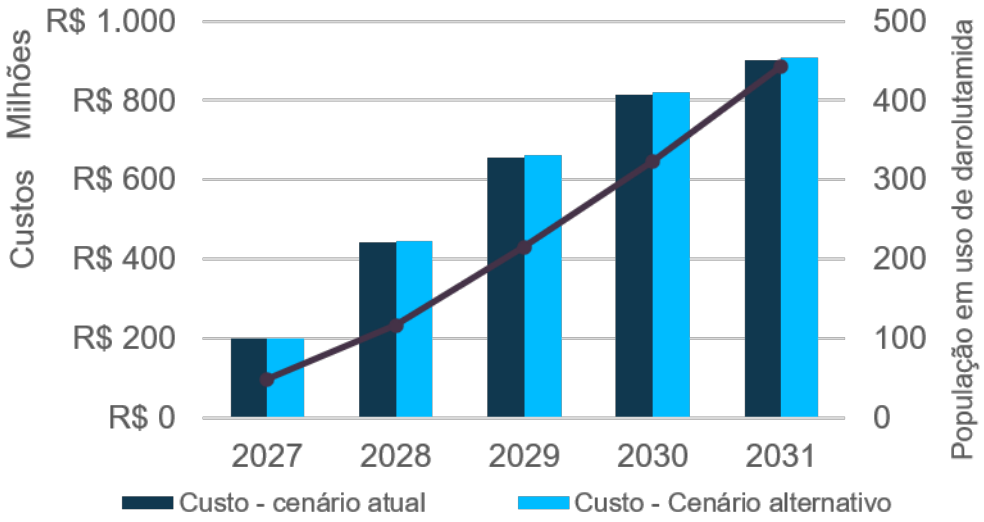
População elegível por ano

2023	2023	2024	2025	2026
764	772	779	768	793

Referências: 1.Relatório Preliminar da COSAÚDE – Enzalutamida para câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm) (UAT 19) 2. Relatório Preliminar da COSAÚDE – Darolutamida para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel (UAT 74)

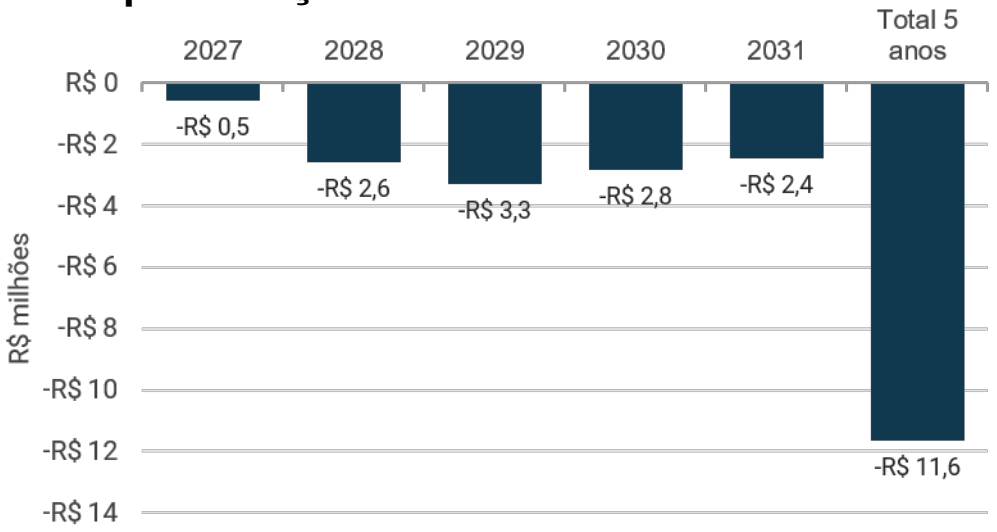
Resultado da análise de impacto orçamentário

Custos e pacientes em DAR+TPA por ano



Fonte: elaboração própria.

Impacto orçamentário anual e total



Fonte: elaboração própria.

O resultado do AIO **depende das terapias substituídas** pela entrada de DAR+TPA, que no cenário-base ocorre predominantemente às custas de **DAR+DOC+TPA, APA+TPA e ENZA+TPA**.

	2027	2028	2029	2030	2031	Total 5 anos
Cenário atual	R$ 198.890.925	R$ 443.370.686	R$ 657.053.388	R$ 813.682.612	R$ 901.036.730	R$ 3.014.034.341
Cenário proposto	R$ 198.343.099	R$ 440.800.101	R$ 653.776.966	R$ 810.873.996	R$ 898.609.015	R$ 3.002.403.177
Impacto orçamentário	**-R$ 547.827**	**-R$ 2.570.585**	**-R$ 3.276.421**	**-R$ 2.808.616**	**-R$ 2.427.714**	**-R$ 11.631.163**

Fonte: elaboração própria.

Variações de participação de mercado na AIO

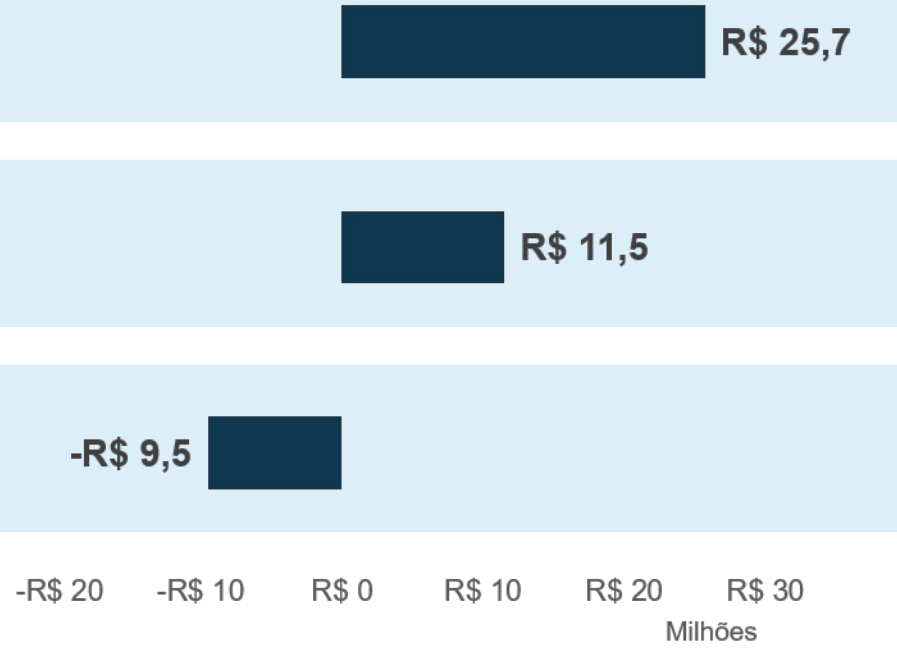
As variações de participação de mercado confirmam a sensibilidade deste parâmetro frente ao resultado, porém mostram impacto orçamentário de magnitude limitada: mesmo no cenário de maior impacto, o incremento acumulado é de **R$ 25,7 milhões em cinco anos**,

Impacto orçamentário em 5 anos

DAR+TPA captura share **principalmente de abiraterona**, mantendo abiraterona + docetaxel inalterada e com reduções menores nas demais alternativas.

DAR+TPA captura share **proporcionalmente de todas as alternativas**, preservando a composição relativa do mercado.

DAR+TPA captura share **predominantemente de apalutamida, enzalutamida e darolutamida + docetaxel**, com substituição **limitada de abiraterona.**



ARANOTE incorporado pelas principais agências de avaliação de tecnologias em saúde (ATS) do mundo



Canadian Drug Agency
(Canadá)

Recomendação de reembolso e, caso haja preocupações quanto a tolerabilidade ou toxicidade, é recomendada a troca de regime de ARPI + TPA para o uso de darolutamida + TPA[1]



National Institute for Health and Care Excellence
(Reino Unido)

"Darolutamida tem estrutura química distinta com baixa penetração da barreira hemato-encefálica, sendo uma opção de tratamento inovadora"[2]



Pharmaceutical Benefits Scheme
(Austrália)

O PBAC permite o uso como terapia dupla em combinação com TPA ou como terapia tripla em combinação com docetaxel e TPA desde 2022, onde em sua análise foi equiparado com apalutamida + TPA em dupla terapia[3]

29 **países com ARANOTE reembolsado**[5-9]



Referências: 1.National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating metastatic hormone-sensitive prostate cancer [ID6452] – Committee papers.* London: NICE; 2025 [acesso em 29 out 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11557/documents/committee-Papers; 2. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Darolutamide with androgen deprivation therapy for treating metastatic hormone-sensitive prostate cancer [ID6452] – Final draft guidance.* London: NICE; 2025 [acesso em 29 out 2025]. Disponível em: https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11557/ do Draft Guidance/pdf; 3. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Darolutamide (Nubeqa): CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation. Ottawa: CDA-AMC; 2025 [acesso em 29 out 2025]. Disponível em: https://www.cda-amc.ca/darolutamide-0; 5. Canada's Drug Agency (CDA-AMC). Reimbursement

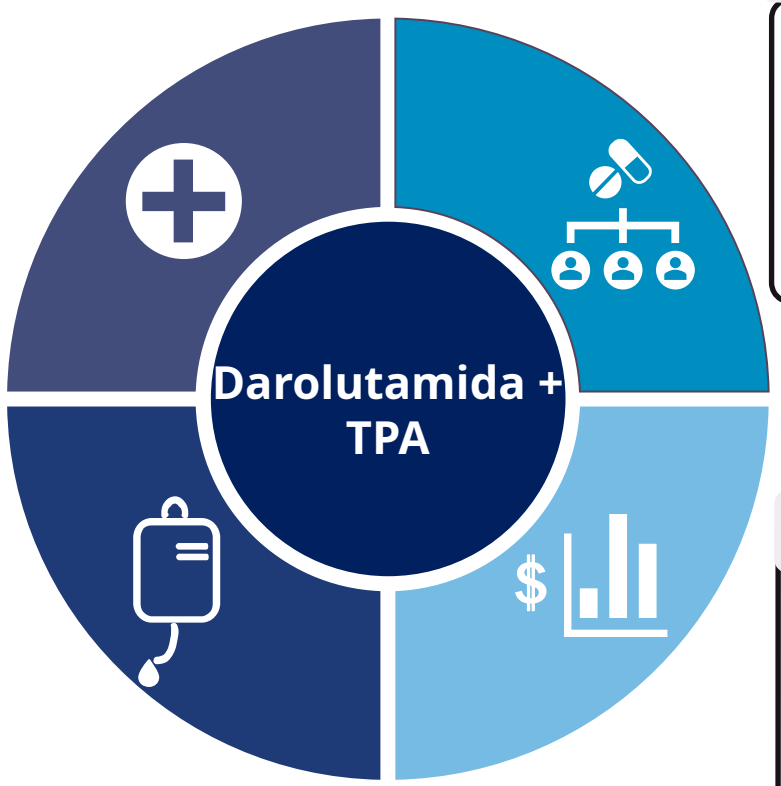
Conclusões

Eficácia

Benefício comprovado no controle da doença, reduzindo o risco de progressão e postergando a evolução para CPRCm.

Flexibilidade

Início do tratamento com DAR + TPA com opção de intensificar com docetaxel permite individualizar o tratamento conforme o perfil do paciente.



Segurança

Perfil de segurança favorável, com menor risco de eventos adversos e menor potencial de interações medicamentosas dentre os ARPIs

Cenário

Indicação já incorporada ao rol da ANS (CPHSm). Nova proposta não aumenta população elegível e apresenta IO previsível e limitado

Fonte: elaboração própria.

Obrigado

Rubens Park
Médico urologista, PhD

Ricardo Saad
Farmacêutico, MSc





FenaSaúde
Federação Nacional
de Saúde Suplementar

Darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático

57ª Reunião do COSAÚDE – 25 de novembro de 2026

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

Luiza Leal do Nascimento Costa
Analista Técnico na FenaSaúde

Declaro que meu vínculo empregatício pode ser considerado um potencial conflito de interesses na discussão da incorporação da tecnologia em saúde.

Proposta de Diretriz de Utilização

DUT	Redação da Indicação
PROPOSTA DE ALTERAÇÃO DA REDAÇÃO DA INDICAÇÃO	Darolutamida: Tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração. (Incluído pela RN nº 513/2022, a partir de 01/04/2022). Em combinação com docetaxel, para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível. (Incluído pela RN nº 577/2023, a partir de 09/05/2023). **Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível**

População não está desassistida

Tratamentos disponíveis atualmente na Saúde Suplementar para a condição:

- Abiraterona
- Abiraterona + docetaxel
- Apalutamida
- Darolutamida + docetaxel
- Enzalutamida

PERGUNTA PICO

Tabela 4. Pergunta de pesquisa estruturada no formato PICOT.

Acrônimo	Descrição
P (população)	pacientes adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático
I (intervenção)	darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica (TPA)
C (comparador)	TPA isolada, docetaxel + TPA, enzalutamida + TPA, apalutamida + TPA, abiraterona + TPA ± docetaxel e darolutamida + TPA + docetaxel
O (desfecho)	sobrevida livre de progressão radiológica, sobrevida global, tempo até o início de terapia sistêmica antineoplásica subsequente, tempo até o desenvolvimento de câncer de próstata metastático resistente à castração, tempo até a progressão do PSA, tempo até a progressão da dor e qualidade de vida
T (tipo de estudo)	estudos clínicos randomizados e revisões sistemáticas com metanálises

Pergunta de pesquisa: "A darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica é eficaz e segura no tratamento de pacientes adultos diagnosticados com câncer de próstata hormônio-sensível metastático, quando comparada com os esquemas terapêuticos disponíveis no Rol da ANS?"

Panorama de evidências

- Um único estudo pivotal com comparação com placebo + TPA isolada – Estudo ARANOTE
- As análises secundárias do estudo, publicadas posteriormente, trazem avaliação de qualidade de vida, dor, PSA dependentes e de outros subgrupos.
- Nenhuma delas faz análise a longo prazo dos desfechos de eficácia do estudo pivotal.
- Revisões sistemáticas com meta-análise em rede que compara com outros quimioterápicos orais disponíveis para o tratamento dessa população – abiraterona, enzalutamida e apalutamida

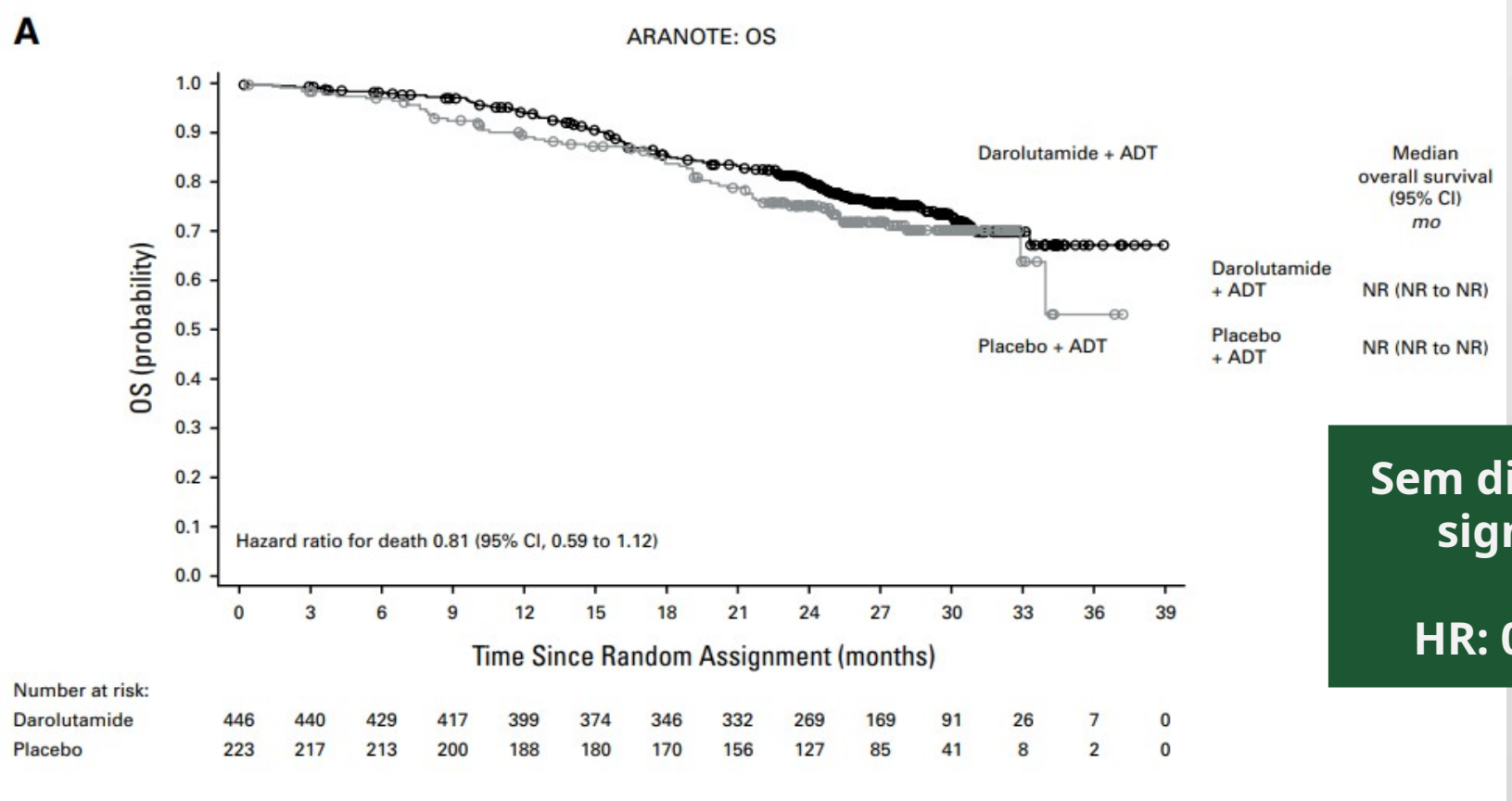
Estudo	ARANOTE
População	Pacientes adultos com câncer de próstata sensível à castração, randomizados 2:1
Seguimento	39 meses ~ 3,2 anos
Intervenção	Darolutamida + TPA
Comparador	**Placebo + TPA**
Desfechos	Sobrevida livre de progressão radiológica – desfecho primário Sobrevida global Segurança

- Ausência de comparador *fair*, como os ARPI, considerando o arsenal terapêutico disponível
- O próprio autor do estudo considera uma limitação

Use of placebo plus ADT as the comparator may be considered a limitation of the ARANOTE trial, as ADT monotherapy is no longer considered a standard of care for patients with mHSPC.

Panorama de evidências – Saad, 2024 – Estudo ARANOTE

Sobrevida global

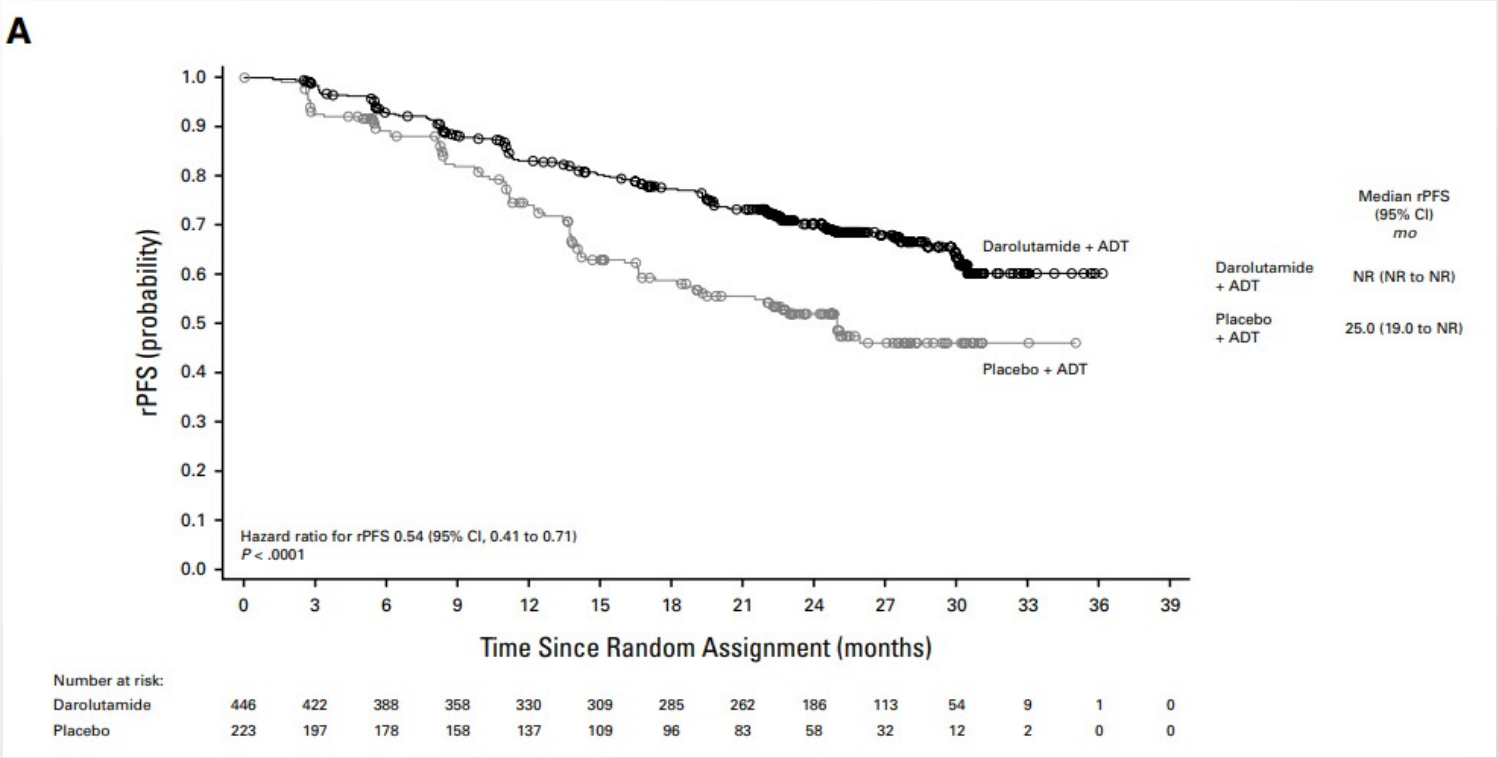


Sem diferença estatisticamente significativa entre grupos

HR: 0,81 (IC 95%: 0,59 a 1,12)

Panorama de evidências – Saad, 2024 – Estudo ARANOTE

Sobrevida livre de progressão radiológica



A evidência que sustenta o uso de desfechos substitutos em oncologia é limitada

52% das correlações entre desfecho substituto e sobrevida global foram baixas (r ≤ 0,7)

Original Investigation | HEALTH CARE REFORM

The Strength of Association Between Surrogate End Points and Survival in Oncology

A Systematic Review of Trial-Level Meta-analyses

Vinay Prasad, MD, MPH; Chul Kim, MD, MPH; Mauricio Burotto, MD; Andrae Vandross, MD

Panorama de evidências – Saad, 2024 – Estudo ARANOTE

Segurança

TABLE 3. Treatment-Emergent Adverse Events (safety analysis set)

Adverse Event, No. of Patients (%)	Darolutamide + ADT (n = 445[a])	Placebo + ADT (n = 221[a])
Any adverse event	405 (91.0)	199 (90.0)
Serious adverse event	105 (23.6)	52 (23.5)
Grade 3 or 4 adverse event	137 (30.8)	67 (30.3)
Grade 5 adverse event	21 (4.7)	12 (5.4)
Adverse event leading to permanent discontinuation of study drug	27 (6.1)	20 (9.0)

Panorama de evidências – comparações indiretas

- O material sustenta eficácia "não diferente" dos outros ARPIs, porém nenhuma NMA testou não-inferioridade.

- Em Shore 2025 e Melchior 2026, darolutamida + TPA aparece como o ARPI sem benefício de SG significativo

- As revisões incluídas apresentam falhas nos domínios críticos 7, 13 e 15 do AMSTAR-2 (lista de excluídos, risco de viés na discussão, viés de publicação), sendo criticamente baixa

- A baixa qualidade das revisões incluídas não permite concluir que a eficácia de darolutamida + TPA é comparável aos demais ARPIs, assim como não embasa de forma robusta a superioridade na segurança

O uso de qualquer uma das evidências de comparação indireta para sustentar a premissa de uma superioridade de darolutamida + TPA em eficácia ou segurança frente aos demais esquemas de tratamento é incerto

ANÁLISE ECONÔMICA

- **Tipo de análise:** custo-utilidade
- **Modelo**: Semi-Markov
- **População-alvo**: pacientes adultos com CPHSm, em consonância com a população de intenção de tratar do estudo ARANOTE
- **Intervenção:** Darolutamida + TPA
- **Comparador**:
  - TPA isolada;
  - Apalutamida (APA) em combinação com TPA
  - Enzalutamida (ENZ) em combinação com TPA;
  - DOC em combinação com TPA;
  - Darolutamida (DAR) associada a DOC em combinação com TPA
- **Desfecho:** anos de vida ajustado por qualidade (QALY)
- **Horizonte temporal**: *Lifetime*

Para os esquemas terapêuticos com ARPIs inexistem evidências de comparação direta

ANÁLISE ECONÔMICA – efetividade e utilidade

Tabela 7. Estimativas de utilidades por estado de saúde.

Ensaio	Análise	Instrumento	CPHSm	CPRCm (Progressão 1)	CPRCm (Progressão 2)	CPRCm (Progressão 3)
ARANOTE	GEE	EQ-5D-3L	0.721	0.620	0.555*	0.444†
ARCHES / ENZAMET (TA712)	-	EQ-5D-5L	0,806	0,723	0,630	0,530
TITAN (TA741)	**-**	**EQ-5D-5L**	**0,805**	**0,698**	**0,625**	**0,500**

Fonte: Elaboração própria. *Estimado com base na variação proporcional do escore de utilidade do estado Progressão 1 para Progressão 2, conforme o TA741; † Estimado com base na variação proporcional do escore de utilidade do estado Progressão 2 para Progressão 3, conforme o TA741. EEG = equações de estimativas generalizadas (EEG).

- Os dados de utilidade apesar de serem oriundos do estudo ARANOTE, apresentam incertezas
- Não existe comparação direta entre os demais esquemas com ARPIs

ANÁLISE ECONÔMICA – resultado

Tabela 16. Resultados do modelo de custo-utilidade

Categoria	DAR+TPA	TPA	APA+TPA	ENZ+TPA	DOC+TPA	DAR+DOC+TPA
Custo total (R$)	1.004.966	622.349	967.463	930.501	766.418	1.219.387
AVGs	6,74	4,34	6,53	6,43	4,63	7,42
AVAQs	3,91	2,63	3,73	3,63	2,85	4,53
Custos incrementais	Ref	382.616	37.503	74.465	238.548	- 214.421
AVGs incrementais	Ref	2,39	0,20	0,31	2,11	-0,69
AVAQs incrementais	Ref	1,29	0,19	0,29	1,06	-0,62
RCEI (R$/AVG)	Ref	159.964	184.834	239.697	113.129	311.762
RCUI (R$/AVAQ)	**Ref**	**297.563**	**198.231**	**259.817**	**224.755**	**347.331**

- Alta RCUI para o sistema mesmo com todas as incertezas apontadas no processo do cálculo

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- A estimativa da população foi por meio do método epidemiológico utilizando dados da cobertura da saúde suplementar (ANS)

Tabela 2. Resultados da estimação da população elegível.

Funil epidemiológico	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	**Referência**
Projeções da população > 18 anos na saúde suplementar (Brasil)	18.937.544	19.084.279	19.232.161	19.376.354	19.520.531	ANS/IBGE[2].
Pacientes com câncer de próstata baseando-se na incidência (taxa ajustada por 100 mil habitantes)	14.131	14.241	14.351	14.459	14.566	Calculado[3]
Pacientes com câncer de próstata metastático hormônio sensível (CPHSm)	607,64	612	617	622	626	Calculado[4]
Pacientes com câncer de próstata não-metastático hormônio sensível que progridem para metastático	360	363	365	368	371	Calculado[5]
Total de pacientes com CPHSm por ano	**2027**	**2028**	**2029**	**2030**	**2031**	
Ano 1	967	975	982	990	997	
Ano 2		967	975	982	990	
Ano 3			967	975	982	
Ano 4				967	975	
Ano 5					967	
Total incidentes	**967**	**975**	**982**	**990**	**997**	
Total cumulativo	**967**	**1942**	**2925**	**2947**	**2969**	

Fonte: Elaboração própria. *Adotou-se três anos como duração média representativa para os esquemas no modelo.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

- Market share de 5% a 12% em cinco anos
- Incertezas

Cenário com DAR+TPA

	DAR+TPA	TPA	ABI+PRE+TPA	ABI+PRE+DOC+TPA	APA+TPA	ENZ+TPA	DOC+TPA	DAR+DOC+TPA	Total
2027	5,0%	5,0%	45,0%	5,0%	10,0%	15,0%	5,0%	10,0%	100%
2028	7,0%	4,0%	46,0%	5,0%	8,0%	16,0%	5,0%	9,0%	100%
2029	10,0%	3,0%	46,0%	6,0%	6,0%	17,0%	4,0%	8,0%	100%
2030	11,0%	3,0%	46,0%	6,0%	5,0%	18,0%	3,0%	8,0%	100%
2031	12,0%	3,0%	47,0%	6,0%	5,0%	18,0%	2,0%	7,0%	100%

Fonte: Elaboração própria.

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO – resultado

FenaSaúde
Federação Nacional de Saúde Suplementar

Tabela 5. Resultado do impacto orçamentário

Ano	Cenário atual (R$)	Cenário proposto (R$)	Impacto orçamentário (R$)
2027	224.851.254	224.412.852	**-438.402**
2028	483.385.247	481.022.069	**-2.363.177**
2029	706.579.595	703.478.009	**-3.101.586**
2030	870.090.287	867.209.371	**-2.880.917**
2031	961.882.447	958.993.668	**-2.888.779**
Total 5 anos	3.246.788.830	3.235.115.969	**-11.672.861**

Fonte: elaboração própria.

- Resultado dependente do market share incerto utilizado

AGÊNCIAS DE ATS

- **CDA-AMC** – aprovado (2025), sob negociação de preços
- **NICE** – aprovado (2025), sob acordo comercial
- **CONITEC** – não incorporado (2024), devido a estimativa do RCEI acima do limiar de custo-efetividade e alto impacto orçamentário

Darolutamida

A empresa fabricante da darolutamida contribuiu reportando a necessidade de correção da posologia utilizada para cálculo do custo anual de tratamento de dois comprimidos por dia para quatro comprimidos por dia, totalizando a dose diária de 1200mg. Além disso, a empresa fez uma proposta comercial com redução do custo do custo de aquisição do medicamento. O novo custo de tratamento estimado a partir da correção da posologia e da oferta de preço estão apresentados na tabela a seguir, assim como o ICER ajustado para este novo custo de tratamento.

Quadro 18 - Resultado das análises econômicas considerando contribuições da CP e desconto proposto pelo fabricante da darolutamida.

Análise	Custo unitário	Custo annual de tratamento	ICER Darolutamida vs. Docetaxel	Impacto Orçamentário acumulado em cinco anos
Sem desconto (menor preço BPS)	R$ 75,47 por comprimido	R$ 110.186	R$ 634.571 / AVAQ	R$ 5.553.860.047
Com desconto proposto pelo fabricante	R$ 60,80 por comprimido	R$ 88.768	R$ 512.377 / AVAQ	R$ 4.436.905.915

Recomendação final de não incorporação na Conitec mesmo com oferta de desconto e de compartilhamento de risco na participação social

19 RECOMENDAÇÃO FINAL DA CONITEC

O Comitê de Medicamentos, em sua 131ª Reunião Ordinária, no dia 03 de junho de 2024, deliberou, por unanimidade, recomendar a incorporação da abiraterona em monoterapia ou associada ao docetaxel para o tratamento de pacientes com câncer de próstata sensível à castração e metastático (CPSPm), e a não incorporação dos medicamentos enzalutamida, darolutamida e apalutamida para o tratamento de pacientes com CPSCm, conforme Protocolo Clínico do Ministério da Saúde. A recomendação desfavorável à incorporação da enzalutamida, darolutamida e apalutamida foi justificada pelas razões de custo-efetividade incrementais acima do limiar alternativo utilizado no SUS e os altos impactos orçamentários estimados para a incorporação dessas tecnologias. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 908/2024.

CONCLUSÕES

Considerando

- População não está desassistida
- Ausência de estudo comparativo robusto para o cenário da saúde suplementar
- Metodologia da análise econômica possui diversos pontos que fragilizam o resultado apresentado – e ainda assim é considerado elevado
- A não incorporação da tecnologia pela Conitec em 2024
- A economia apresentada na de impacto orçamentário está superestimada

Recomendamos, no momento, a **NÃO INCORPORAÇÃO** da tecnologia na Saúde Suplementar.

FenaSaúde

Federação Nacional
de Saúde Suplementar

www.fenasaude.org.br /fenasaude/ /fenasaudeoficial /fenasaude/ /FenaSaúdeCanal /fenasaudeoficial

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

57ª Reunião Técnica da COSAÚDE

UAT Tecnologia: UAT 222 - Darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica

Denis L. Jardim, MD, PhD
Oncologista Clínico Titular do Grupo Américas-SP
Professor de Pós Graduação Hospital Sírio-Libanês
Membro Comitê de Tumores Genitourinários Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC)

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

O Índice de Priorização SBOC 2025 é composto por cinco critérios:

1. Benefício clínico
2. Observância à lista de medicamentos essenciais da OMS
3. Necessidade clínica não atendida
4. Parâmetros de custo-efetividade
5. Impacto orçamentário

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

Critérios invariáveis (SUS e SS)							Critérios Variáveis (SUS e SS)						
1. Benefício Clínico				2. Lista da OMS		3. Necessidade clínica não atendida		4. Parâmetros de custo-efetividade			5. Impacto Orçamentário		
ESMO		ESMO (Conversão)	Força de Recomendação Diretrizes SBOC: Forte	NÃO	SIM	NÃO	SIM	Não atende	Parâmetro inexistente	Sim	Gera aumento do custo	Não gera aumento do custo	
Cenário curativo	A	8	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2	
	B	4	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2	
	C	1	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2	
Cenário não curativo	5	8	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2	
	4	6	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2	
	3	5	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2	
	2	2	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2	
	1	1	0	0	1	0	3	0	1	2	0	2	

Medicamento:	Darolutaminda em Combinação com terapia de privação androgênica					
Indicação:	Adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático					
1. Benefício Clínico		2. Lista da OMS	3. Necessidade clínica não atendida	4. Parâmetros de custo-efetividade (quando existentes)	5. Impacto Orçamentário	TOTAL
Score ESMO:	3					
ESMO (unidade de conversão)	5					
FR Forte da SBOC	0	0	0	1	2	8

SBOC SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLÍNICA

7 a 10 – Nível 2 - Apoio técnico e análise de viabilidade Medicamentos que apresentam relevância clínica consistente, mas com limitações parciais em critérios do índice. Justificam atuação técnica da SBOC, principalmente em resposta a demandas externas. Gestores e fabricantes de vem ser estimulados a encontrar alternativas que viabilizem a incorporação da tecnologia.

UAT 222

DAROLUTAMIDA EM COMBINAÇÃO COM TERAPIA DE PRIVAÇÃO ANDROGÊNICA PARA O TRATAMENTO DE CÂNCER DE PRÓSTATA HORMÔNIO-SENSÍVEL METASTÁTICO

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

57ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

25/11/2026

PROPOSTA DE ATUALIZAÇÃO

- **Protocolo:** 2026.2.000384
- **Proponente:** BAYER S.A.
- **Nº UAT:** 222
- **Tipo de PAR:** Incorporação.
- **Tecnologia:** Darolutamida +Terapia de Privação Androgênica
- **Indicação de uso:** Tratamento do câncer de próstata hormônio sensível metastático
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:**
  - ✓ Abiraterona +TPA + Docetaxel, Darolutamida+ TPA+ Docetaxel;
  - ✓ Abiraterona+TPA, Apalutamida+TPA, Enzalutamida+TPA, TPA+Docetaxel, Bicalutamida + TPA e Flutamida +TPA, TPA.

PERGUNTA DE PESQUISA

O uso da darolutamida em combinação com terapia de privação androgênica é eficaz/efetivo e seguro para pacientes adultos com câncer de próstata hormônio-sensível metastático, quando comparado aos esquemas terapêuticos disponíveis no Rol da ANS?

P (população)	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível metastático
I (intervenção)	Darolutamida + TPA
C (comparadores)	TPA isolada, docetaxel + TPA, enzalutamida + TPA, apalutamida + TPA, abiraterona + TPA ± docetaxel e darolutamida + TPA + docetaxel
O (desfecho)	Primários: Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves. Secundários: Sobrevida livre de progressão radiológica, tempo até resistência à castração, qualidade de vida, eventos adversos gerais, descontinuação do tratamento devido a eventos adversos
T (tipos de	Estudos clínicos randomizados e controlados, estudos secundários de comparações diretas e indiretas .

- Foram incluídos 18 artigos na revisão sistemática
  - ✓ um estudo pivotal de fase III (ARANOTE);
  - ✓ sete análises derivadas do estudo pivotal ARANOTE;
  - ✓ dez estudos secundários com comparações diretas e indiretas.
  - ✓ De forma complementar, foram realizadas metanálises em rede pelos pareceristas.

- Conforme o Relatório de Análise Crítica - RAC, foi identificado **um ECR** que atendeu ao PICO, o estudo **ARANOTE** (NCT04736199, na publicação de Saad et al., 2024) que é um ECR, fase III, multicêntrico, duplo cego, em pacientes com adenocarcinoma de próstata confirmado histológica ou citologicamente e doença metastática confirmada por exames de imagem convencionais, com ECOG de 0 a 2, função adequada da medula óssea, hepática e renal; e possibilidade de iniciar a TPA em até 12 semanas após a randomização. Estudo concluído em setembro de 2025.
- **Darolutamida 600mg 2xdia + TPA(agonista/antagonista do LHRH), n= 446 x Placebo + TPA, n= 223**.
- Desfechos do estudo: **Sobrevida Livre de Progressão Radiológica – SLPr, Sobrevida global**, Tempo até o início da terapia antineoplásica sistêmica subsequente, **Tempo para resistência à castração**, Tempo até a progressão do PSA, Proporção de pacientes com PSA < 0,2 ng/mL entre aqueles com PSA basal ≥ 0,2 ng/mL, Tempo até a progressão da dor, **Eventos adversos gerais, Eventos adversos graves, Descontinuação do tratamento devido a eventos adversos**.

- **Análises Secundárias do estudo pivotal:**
  - ✓ Chen; Yoshida;
  - ✓ Fujii, 2025;
  - ✓ Morgans et al., 2026ª;
  - ✓ Morgans et al., 2026b; Saad et al., 2025;
  - ✓ Saad et al., 2026;
  - ✓ Trinh et al., 2026;
  - ✓ Wallis et al., 2026;

- **Estudos secundários com comparações diretas e indiretas:**
  - ✓ Armstrong et al., 2025;
  - ✓ Dottorini et al., 2025;
  - ✓ Flauto et al., 2026;
  - ✓ Hoeh et al., 2025;
  - ✓ Matsukawa et al., 2025;
  - ✓ Melchior et al., 2026;
  - ✓ Shore et al., 2025;
  - ✓ Shore et al., 2026;
  - ✓ Zhou et al., 2025;

QUALIDADE METODOLÓGICA

- Para avaliar a qualidade metodológica do ECR ARANOTE foi utilizada a ferramenta RoB versão 2.0.

Estudo, ano	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global
Saad et al., 2024	Sobrevida livre de progressão radiológica	+	+	+	+	+	+
Saad et al., 2024	Sobrevida global	+	+	+	+	+	+
Saad et al., 2024	Tempo até resistência à castração	+	+	+	+	+	+
Saad et al., 2024	Eventos adversos graves	+	+	+	+	+	+
Saad et al., 2024	Eventos adversos gerais	+	+	+	+	+	+
Saad et al., 2024	Descontinuação do tratamento devido a evento adverso	+	+	+	+	+	+
Morgans et al., 2026	Qualidade de vida	+	+	+	+	+	+

+	Baixo risco
!	Algumas preocupações
-	Alto risco

D1	Processo de randomização
D2	Desvios das intervenções pretendidas
D3	Dados de desfecho faltante
D4	Medida do desfecho
D5	Seleção do resultado reportado

Em síntese, o estudo apresenta avaliação global como baixo risco de viés.

RESULTADOS – Estudo Pivotal e Análises Secundárias

- Resumidamente, sobre os resultados do estudo **ARANOTE**, na comparação de **DARO+TPA x TPA**:

- **Sobrevida Livre de Progressão,** Saad et al., 2024 **:** HR = 0,54; IC 95% 0,41–0,71;
  Redução relativa estimada de 46% no risco de progressão, com efeito compatível com redução entre 29% e 59%

- **Sobrevida Global,** Saad et al., 2024 : HR = 0,81; IC 95% 0,59–1,12;
  Redução estimada de 19% no risco de morte sem significância estatística entre os grupos

- **Tempo até resistência à castração,** Saad et al., 2024 : HR = 0,40; IC 95% 0,32–0,51;
  Redução relativa de 60% no tempo até resistência à castração, com efeito compatível com redução entre 49% e 59%.

- **Qualidade de vida – FACT-P Total Score,** Morgans et al., 2026a: HR = 0,76 [IC 95% 0,61 a 0,94] (22,8 *vs* 20,3 meses);
  A combinação estendeu o tempo mediano de deterioração do bem-estar em 5,1 meses, com melhora nos domínios de bem-estar social e familiar, funcional e de sintomas urinários.

RESULTADOS – Estudo Pivotal e Análises Secundárias

- **Eventos Adversos Graves** (Saad et al., 2024)**:**

  Frequência de eventos

  - 105/445 (23,6%) *vs* 52/221 (23,5%)

- **Eventos Adversos Gerais** (Saad et al., 2024)**:**

  Frequência de eventos

  - 405/445 (91,0%) *vs* 199/221 (90,0%)

- **Descontinuação devido a eventos adversos** (Saad et al., 2024):

  Frequência de eventos

  - 27/445 (6,1%) *vs* 20/221 (9,0%)

.

RESULTADOS- Estudos Comparações Diretas e Indiretas

Em relação aos estudos de comparações diretas e indiretas selecionados, para as **comparações com terapias duplas e triplas**, temos, resumidamente:

- **Sobrevida livre de progressão:**
  - ✓ a terapia dupla darolutamida + TPA demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação à TPA em monoterapia, mas apresentou resultado estatisticamente inferior ao da terapia tripla composta por darolutamida + docetaxel + TPA. Nas comparações com as demais terapias, sem diferenças estatisticamente significativas.
- **Sobrevida global**, de modo geral, darolutamida + TPA não demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação às demais terapias, incluindo a TPA em monoterapia.

- **Qualidade de vida:** darolutamida + TPA foi estatisticamente superior à TPA em monoterapia e à apalutamida + TPA.

RESULTADOS – Metanálise em rede do RAC

Em análise Complementar, os **pareceristas** realizaram metanálise em rede:

- **Sobrevida Livre de Progressão.**

Tratamento	Comparações						
Abiraterona + docetaxel + TPA	Abiraterona + docetaxel + TPA						
Abiraterona + TPA	0,93 (0,63-1,38)	Abiraterona + TPA					
Apalutamida + TPA	0,76 (0,49-1,17)	0,82 (0,65-1,03)	Apalutamida + TPA				
Darolutamida + TPA	0,81 (0,50-1,30)	0,87 (0,64-1,17)	1,06 (0,76-1,49)	Darolutamida + TPA			
Docetaxel + TPA	0,74 (0,51-1,07)	**0,79 (0,69-0,92)**	0,97 (0,78-1,21)	0,91 (0,68-1,23)	Docetaxel + TPA		
Enzalutamida + TPA	0,76 (0,49-1,16)	0,81 (0,64-1,02)	0,99 (0,76-1,31)	0,93 (0,67-1,31)	1,02 (0,82-1,27)	Enzalutamida + TPA	
TPA	**0,62 (0,42-0,90)**	**0,66 (0,59-0,75)**	**0,81 (0,67-0,99)**	0,76 (0,58-1,01)	**0,84 (0,76-0,92)**	0,82 (0,67-1,00)	TPA

NOTA: Valores de HR inferiores a 1 favorecem o tratamento disposto na coluna, enquanto valores superiores a 1 favorecem o tratamento disposto na linha. Valores iguais a 1 indicam ausência de diferença entre os tratamentos.

Darolutamida + TPA não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação às demais intervenções para a **Sobrevida Livre de Progressão.**

RESULTADOS – Metanálise em rede do RAC

Sobrevida Global.

Tratamento	Comparações							
Abiraterona + docetaxel + TPA	Abiraterona + docetaxel + TPA							
Abiraterona + TPA	0,88 (0,66-1,17)	Abiraterona + TPA						
Apalutamida + TPA	0,89 (0,64-1,25)	1,02 (0,80-1,28)	Apalutamida + TPA					
Darolutamida + docetaxel + TPA	1,11 (0,82-1,49)	1,26 (0,99-1,62)	1,25 (0,92-1,67)	Darolutamida + docetaxel + TPA				
Darolutamida + TPA	0,71 (0,47-1,08)	0,82 (0,58-1,15)	0,80 (0,55-1,17)	**0,64 (0,44-0,95)**	Darolutamida + TPA			
Docetaxel + TPA	**0,75 (0,59-0,95)**	0,85 (0,73-1,00)	0,84 (0,67-1,06)	**0,68 (0,57-0,81)**	1,05 (0,75-1,46)	Docetaxel + TPA		
Enzalutamida + TPA	0,88 (0,63-1,25)	1,01 (0,78-1,30)	0,99 (0,73-1,34)	0,79 (0,59-1,08)	1,23 (0,84-1,82)	1,17 (0,92-1,51)	Enzalutami -da + TPA	
TPA	**0,58 (0,44-0,76)**	0,66 (0,58-0,75)	0,65 (0,53-0,79)	**0,52 (0,42-0,65)**	0,81 (0,59-1,12)	**0,77 (0,69-0,86)**	**0,66 (0,53-0,82)**	TPA

NOTA: Valores de HR inferiores a 1 favorecem o tratamento disposto na coluna, enquanto valores superiores a 1 favorecem o tratamento disposto na linha. Valores iguais a 1 indicam ausência de diferença entre os tratamentos.

Darolutamida+TPA apresentou resultado estatisticamente inferior ao da terapia tripla composta por darolutamida + docetaxel + TPA para **Sobrevida Global**. Não apresentou diferença estatisticamente significativa em relação às demais intervenções.

➢ Eventos Adversos Graves.

Tratamento	Comparações						
Abiraterona + docetaxel + TPA	Abiraterona + docetaxel + TPA						
Abiraterona + TPA	1,01 (0,73-1,40)	Abiraterona + TPA					
Apalutamida + TPA	**1,63 (1,05-2,51)**	**1,61 (1.16-2,22)**	Apalutamida + TPA				
Darolutamida + docetaxel + TPA	1,12 (0,80,1,58)	1,11 (0,80-1,53)	0,69 (0,45-1,06)	Darolutamida + docetaxel + TPA			
Darolutamida + TPA	1,31 (0,80-2,12)	1,29 (0,87-1,90)	0,80 (0,51-1,27)	1,16 (0,72-1,88)	Darolutamida + TPA		
Docetaxel + TPA	1,20 (0,94-1,53)	1,18 (0,95-1,47)	0,74 (0,51-1,06)	1,07 (0,84-1,36)	0,92 (0,60-1,39)	Docetaxel + TPA	
TPA	1,32 (0,95-1,83)	**1,30 (1,11-1,52)**	0,81 (0,61-1,08)	1,17 (0,85-1,62)	1,01 (0,71-1,44)	1,10 (0,88-1,37)	TPA

NOTA: Para eventos adversos, valores de RR inferiores a 1 favorecem o tratamento disposto na coluna, enquanto valores superiores a 1 favorecem o tratamento disposto na linha. Valores iguais a 1 indicam riscos equivalentes entre os tratamentos.

Darolutamida + TPA não apresentou diferenças estatisticamente significativas em relação às demais intervenções para **Eventos Adversos Graves**

CERTEZA DA EVIDÊNCIA

- Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem **GRADE**), resumidamente, temos:

  - Para os desfechos de **Sobrevida Global** e **Sobrevida Livre de Progressão**, em quase todas as comparações, a certeza da evidência foi **Moderada.**
    - ✓ O rebaixamento ocorreu em função de imprecisão grave.
  - Exceção para o desfecho de **Sobrevida Global** na comparação de DARO+TPA x DARO+ DOCE+TPA que foi considerada **Alta**.
  - Em relação ao desfecho de **Eventos Adversos Graves**, a certeza da evidência variou de **Muito Baixa a Baixa** para todas as comparações.
    - ✓ Os rebaixamentos ocorreram por inconsistência/imprecisão grave na rede, imprecisão grave e limitações metodológicas de alguns estudos.

No estudo **pivotal** e nas análises secundárias dele derivadas, temos que a associação de darolutamida + TPA promoveu ganho estatisticamente significativo em sobrevida livre de progressão radiológica e em desfechos secundários de controle da doença **em comparação à TPA em monoterapia**, mas sem benefício estatisticamente comprovado em sobrevida global.

Frente aos **comparadores ativos já disponíveis no Rol da ANS**, as comparações indiretas realizadas pelos pareceristas indicam que darolutamida + TPA apresenta eficácia e perfil de eventos adversos graves semelhantes aos das demais terapias duplas (abiraterona + TPA, apalutamida + TPA, enzalutamida + TPA e docetaxel + TPA), com certeza da evidência moderada para eficácia e baixa a muito baixa para segurança. Por outro lado, observou-se inferioridade estatisticamente significativa de darolutamida + TPA em sobrevida global quando comparada à terapia tripla darolutamida + docetaxel + TPA (certeza da evidência alta), delimitando seu posicionamento terapêutico como alternativa equivalente às opções duplas vigentes para pacientes elegíveis ao bloqueio hormonal duplo ou inelegíveis à quimioterapia.

AGÊNCIAS DE ATS

- **Conitec** (Brasil) – Desfavorável à incorporação justificada pelas razões de custo-efetividade incrementais acima do limiar alternativo utilizado no SUS e os altos impactos orçamentários estimado. tecnologias.
- **PBAC/PBS** (Austrália) – Não recomendado. A Daro deve ser utilizada, obrigatoriamente, com TPA + Docetaxel.
- **SMC** (Escócia) – Não avaliado devido à ausência de submissão. A terapia Tripla com Daro é recomendada.
- **HAS** (França) – Não recomendado pois considerou que a retirada do Docetaxel não demonstrou benefício clínico suficiente.
- **NICE** (Reino Unido) – Incorporado como uma opção, desde que o docetaxel não seja uma opção adequada, e que a empresa forneça darolutamida conforme acordo comercial, recomendando que seja utilizada a opção de menor custo dentre os tratamentos adequados (incluindo a darolutamida com TPA e a apalutamida com TPA).
- **CDA-AMC** (Canadá) – Reembolso recomendado, desde que o custo da combinação de darolutamida + TPA seja negociado de modo que não ultrapasse o custo do regime terapêutico com o ARPI de menor preço, também associado à TPA, para a mesma indicação.

Comparadores e resultados do estudo de custo-efetividade apresentado pelo PROPONENTE:

Comparador	RCEI
Terapia de privação androgênica (TPA) isolada	R$ 297.563
Apalutamida + TPA	R$ 198.231
Enzalutamida + TPA	R$ 259.817
Docetaxel + TPA	R$ 224.755
Darolutamida + Docetaxel + TPA	R$ 347.331
Abiraterona ± Docetaxel ± TPA	R$ 288.620 a R$ 378.266

Ressalvas ao estudo de custo-efetividade apresentado pelo PROPONENTE:

- Não há evidência direta, por isso os autores selecionaram as curvas do ensaio clínico da apalutamida, e ajustaram para as demais comparações por meio de dados de uma metanálise em rede realizada pelos autores com resultados não descritos/publicados;

- A utilização das estimativas pontuais da metanálise em rede no modelo determinístico (caso-base) pode introduzir uma imprecisão do resultado em uma direção específica.

- Já em uma análise probabilística, como os intervalos de confiança da metanálise em rede são amplos e cruzam a nulidade, o benefício incremental avaliado pode flutuar em favor de uma ou outra tecnologia; o que corrobora com a imprecisão dos resultados.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

Itens	Resultados
Comparador:	APA + TPA; ENZ + TPA; DAR + DOC + TPA; ABI + TPA ± DOC
População-alvo:	Média anual de 1.692 pacientes
Difusão*:	De 5% a 12% no 5º ano Média anual de 146 pacientes tratados com a tecnologia
Impacto orçamentário incremental:	I) -R$ 15,4 milhões em 5 anos (-R$ 3,1 milhões média anual) II) -R$ 27,6 milhões em 5 anos (-R$ 5,5 milhões média anual)

*Dois cenários com a mesma difusão para a tecnologia avaliada, mudando a difusão de comparadores:
I) redução proporcional de todas as alternativas com a introdução de DAR + TPA;
II) redução apenas das terapias triplas com a introdução de DAR + TPA).

Comparativo entre a proposta e o RAC

- Há divergências nos parâmetros de cálculo da população elegível;

- O principal ponto de incerteza para os resultados da AIO diz respeito às taxas de difusão, incluindo após a incorporação de darolutamida + TPA. Ainda assim, em todos os cenários simulados, pelo proponente e pareceristas, os resultados estimaram uma economia anual e acumulada em cinco anos com a incorporação da intervenção de interesse.

- Como o custo anual dos tratamentos é relativamente próximo, entende-se que as projeções tendem a uma economia com a redução de uso das terapias triplas (incluindo DAR + TPA + DOC). Além disso, entende-se que haveria um incremento de custos, ainda que baixo, apenas se a incorporação de DAR + TPA reduzisse exclusivamente o uso de tratamentos menos custosos (como a enzalutamida).

Comparativo entre a proposta e o relatório:

Itens	Proposta	RAC
População elegível (média anual)	982 pacientes	1.692 pacientes
Difusão	5% a 12%	5% a 12%
População tratada (média anual)	89 pacientes	146 pacientes
Impacto Incremental (média anual)	-R$ 2,3 milhões	-R$ 3,1 milhões -R$ 5,5 milhões

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 ansreguladorao

57ª Reunião Técnica da COSAÚDE - 2º DIA		25/11/2026
N°	NOME	INSTITUIÇÃO
1	AILIME PERITO FEIBER HECK	COFFITO
2	ALINE DE LIMA NOGARE	ANS
3	ALINE TOLARDO	SANOFI
4	ANA LÚCIA SILVA MARÇAL PADUELLO	CNS
5	ANA ZILLES SCHUCH	ANS
6	ANITA CHAVEZ AZEVEDO	FELICIO ROCHO
7	ANTONIO PAZIN FILHO	CNI - NATS - HCFMRP-USP
8	BEATRIZ TORRES	BIORED BRASIL
9	BEATRIZ AMARAL	ABRAMGE
10	BRENDA PIRES GUMZ	BEAUFOR IPSEN
11	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
12	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
13	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
14	CELINA BORGES MIGLIAVACA	INOVA MEDICAL
15	CLARICE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
16	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
17	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
18	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON DPE/RJ
19	DENIS LEONARDO FONTES JARDIM	SBOC
20	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
21	FLAVIA TANAKA	ANS
22	GABRIELA FREITAS CHAVES	SOCIEDADE BRASILEIRA DE ONCOLOGIA CLINICA
23	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
24	GUSTAVO SAN MARTIN ELEXPE CARDOSO	BIORED - CDD
25	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE

26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOÃO HENRIQUE VOGADO ABRAHÃO	CONASS
28	JOSE ALEXANDRE B NEGROMONTE	PACIENTE TRATADO NA INSTITUIÇÃO HOSPITAL FELICIO ROCHO
29	JULIANA MARTINHO BUSCH	UNIDAS
30	JULIANA SANTORO	SANOFI
31	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
32	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
33	LUIZ HENRIQUE PICOLO FURLAN	UNIDAS
34	LUIZ RICARDO TRINDADE BACELLAR	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
35	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE - CNSEG
36	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
37	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
38	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MTE
39	MARTA SUNDFELD	ANS
40	MILVA GOIS DOS SANTOS PAGANO	ABRAMED - ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE MEDICINA DIAGNÓSTICA
41	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
42	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
43	NADIA SPADA FIORI	ABRASCO
44	NANCY CRISTINA JUNQUEIRA BELLEI	UNIFESP SOCIEDADE BRASILEIRA DE INFECTOLOGIA
45	NATHALIA VANESSA DE LIMA CALDAS E SOUSA	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA - CFO
46	PAULO SERGIO MORAES LAGES	ONCOLOGIA SANTA E ONCOCLINICAS
47	PERLA KINDI	INSTITUTO ONCOGUIA
48	RENATO DE ÁVILA KFOURI	SBP-AMB
49	RICARDO SAAD HENRIQUES	BAYER
50	RONI DE CARVALHO FERNANDES	SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA
51	RUBENS PARK	BAYER
52	SILVANA MÁRCIA BRUSCHI KELLES	UNIMED BRASIL/ UNIMED BH
53	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
54	TALITA BARBOSA GOMES	CFF

55	ZULEID DANATAS LINHARES MATTAR	ABRA