Dados da UAT

Nº da UAT: 143

Tecnologia em saúde: Enzalutamida

Indicação de uso:

Alinhada à bula, a proposta no âmbito da Saúde Suplementar será: Enzalutamida (XTANDI) em combinação com leuprolida, é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco.
Gostaríamos de reforçar que nos campos acima (registro ANVISA), só existe a possibilidade de inserir uma apresentação de enzalutamida. Seguem outros dois registros em vigência: (1) enzalutamida (Xtandi) 40 mg, com 120 cápsulas moles , cujo registro é 1771700060021 e o vencimento é 12/2029. (2) enzalutamida (Xtandi) 80 mg, 56 comprimidos, cujo registro é 1771700110029 e o vencimento é 08/2033.
Nos anexos, inserimos a bula de comprimidos no campo destinado ao upload desse material e inserimos a bula das cápsulas dentro da aba das evidências científicas. Esse procedimento se fez necessário uma vez que só é permitido o upload de 1 bula. A outra bula se encontra na aba "Evidencias".

Além disso, gostaríamos de constatar que essa é uma re-submissão de proposta de incorporação de tecnologia em saúde, baseado no resultado de PAR inelegível do protocolo 2024.2.000200. Anteriormente, submetemos uma proposta de incorporação de enzalutamida, em monoterapia ou combinada à terapia de privação androgênica. Agora, aderindo às recomendações da ANS, separamos em duas propostas de incorporação de tecnologia: enzalutamida em combinação com terapia de privação androgênica e, enzalutamida em monoterapia, para pacientes com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco. Na presente PAR, foi incluída apenas informações sobre a combinação de enzalutamida e terapia de privação androgênica.

Tipo de tecnologia em saúde: Medicamento

Tipo de PAR: Incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol

Procedimento/evento em saúde no Rol: -

No. da DUT: -

Fonte: FORMROL

Resumo Executivo

Contexto:

Trata-se da proposta de incorporação do medicamento enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

O câncer de próstata é o câncer de maior incidência em homens no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, correspondendo a 30,0% de todos os novos diagnósticos. Em 2020, o Brasil registrou um total de 15.841 óbitos decorrentes de câncer de próstata, o que equivale a uma taxa de 15,30 mortes para cada 100 mil homens.

Ao ser diagnosticado, o câncer de próstata pode ser classificado como localizado, localmente avançado ou metastático, de acordo com o sistema de classificação TNM. Um paciente com câncer de próstata localizado ou localmente avançado é considerado portador de câncer de próstata não-metastático. Muitos cânceres de próstata são dependentes de andrógenos, tornando a redução da quantidade desses hormônios no corpo ou o bloqueio de sua ação, por meio da terapia de privação androgênica (TPA), uma terapia eficaz. Nesse contexto, a doença é descrita como câncer de próstata dependente de andrógenos, câncer de próstata sensível à castração ou câncer

de próstata hormônio-sensível (CPHS).

A progressão do paciente com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) pode estar relacionada à recidiva bioquímica (RBQ) ou à presença de metástases. RBQ é caracterizada por um aumento no PSA, com ou sem metástase identificável clínica ou radiologicamente. Aproximadamente 27%-53% dos pacientes com câncer de próstata apresentam RBQ após tratamento com prostatectomia ou RT. No entanto, o risco de progressão com metástases e óbito varia em função de fatores como o tempo de duplicação do PSA, o escore de Gleason e o tempo entre cirurgia e RBQ.

Há uma falta de consenso entre as diretrizes clínicas e ensaios clínicos sobre a definição de RBQ de alto risco, embora a maioria das diretrizes utilizem o tempo de duplicação do PSA como um fator determinante de RBQ de alto risco. Nos casos com RBQ de alto risco, o aumento no PSA indica não apenas a recorrência do câncer de próstata, como um aumento no risco metástases, morbidade e mortalidade. Além disso, também há uma clara relação entre o tempo de duplicação do PSA e o risco de óbito relacionado ao câncer de próstata. Em pacientes com tempo de duplicação de PSA abaixo de 15 meses, o câncer de próstata pode estar relacionado a 90% de todos os óbitos no seguimento de longo prazo, em até 15 anos. Já em pacientes com tempo de duplicação do PSA abaixo de 9 meses, critério utilizado no estudo EMBARK, o prognóstico é ainda pior. Em pacientes com tempo de duplicação do PSA entre 3 e 9 meses, a SLM aos 5 anos é de apenas 27% (16-39%), e naqueles com tempo de duplicação <3 meses, a SLM aos 5 anos é 5% (1-21%), com SLM mediana de 1 ano. Esses achados mostram a alta correlação entre o tempo de duplicação do PSA e o prognóstico, e reforçam a validade do ponto de corte abaixo de 9 meses como indicando maior risco de metástase ou óbito.

O câncer de próstata é ainda uma das neoplasias com maior risco de desenvolver metástases ósseas, atingindo 29,2% em 10 anos. Em pacientes com câncer de próstata metastático, a metástase óssea ocorre em 84% dos casos. Essas metástases estão vinculadas a piores desfechos em termos clínicos e de qualidade de vida.

Tecnologia em saúde:

Enzalutamida é um potente inibidor da sinalização dos receptores de andrógenos, bloqueando várias etapas na via da sinalização. O fármaco inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos receptores e, consequentemente, inibe a translocação nuclear dos receptores ativados e a sua associação com o DNA. Essa inibição ocorre até mesmo em meio a uma superexpressão de receptores de andrógenos e em células tumorais resistentes à antiandrógenos.

O tratamento com enzalutamida diminui o crescimento das células tumorais, além de ser capaz de induzir a morte celular e a regressão do tumor. Em ensaios pré-clínicos, a enzalutamida não apresentou atividade agonista sobre o receptor de andrógeno.

Registrada na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde dezembro de 2014, a bula da enzalutamida foi atualizada em maio de 2024 para a inclusão de nova indicação para pacientes com câncer de próstata não metastático sensível à castração e com recidiva bioquímica de alto risco.

Atualmente, a enzalutamida já está listada no Rol para o tratamento de:
- homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração,
- homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que receberam quimioterapia prévia com docetaxel,
- homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica,
- homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm).

Tecnologia alternativa:

Atualmente, não há novas terapias hormonais disponíveis para RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm que requerem tratamento sistêmico, limitando os pacientes à Terapia de Privação Androgênica, representando uma oportunidade de novos tratamentos para impedir o surgimento de metástases.

Síntese das evidências científicas:

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da enzalutamida em combinação com leuprorrelina para tratamento câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recorrência bioquímica de alto risco é baseada em um ensaio clínico randomizado, estudo EMBARK (Freedland, 2023), com três braços

(enzalutamida em monoterapia versus enzalutamida + leuprorrelina versus leuprorrelina + placebo). Quanto aos desfechos elencados na PICO da proposta, quais sejam, sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves (primários) e quaisquer eventos adversos e qualidade de vida (secundários), observou-se os resultados a seguir:

i) SG (em 5 anos): 92,2% (88,7 a 94,7) no grupo enzalutamida combinado (33/355) e 87,2% (83,0 a 90,4) no leuprorrelina e placebo (55/358). HR: 0,59 (IC 95% 0,38 a 0,91). Tempo de seguimento de 60,7 meses em todos os grupos.
ii) SLP:
- Sobrevida livre de metástases (SLM): 87,3% (83,0 a 90,6) no enzalutamida combinado (45/355) e 71,4% (65,7 a 76,3) no leuprorrelina e placebo (92/358). HR (para metástase ou morte): 0,42 (IC 95% 0,30 a 0,61).
- Sobrevida livre de progressão de PSA: 97,4% (94,7 a 98,8) no enzalutamida combinado (8/355) e 70,0% (64,1 a 75,1) no leuprorrelina e placebo (93/358). HR: 0,07 (IC 95% 0,03 a 0,14).
iii) Primeira piora da qualidade de vida pela ferramenta FACT-P (escore total): enzalutamida combinado (257 eventos) e no leuprorrelina e placebo (248 eventos). HR: 1,14 (IC 95% 0,95 a 1,36).
iv) Eventos adversos graves (EA grave): 34,8% no enzalutamida combinado (123/353) e 31,6% (112/354) no leuprorrelina e placebo. RR 1,10 (IC 95% 0,89 a 1,36).
v) Qualquer evento adverso (EA): 97,2% (343/353) no enzalutamida combinado e 97,5% (345/354) no leuprorrelina e placebo. RR 1,00 (IC 95% 0,97 a 1,02).
**Os eventos adversos que levaram à morte foram 6 (1,7%) no grupo enzalutamida combinado e 3 (0,8%) no grupo leuprorrelina e placebo; nenhum foi considerado relacionado ao tratamento, conforme investigador.

Síntese das informações econômicas:

Os estudos de custo-efetividade e de custo-utilidade apresentados pelo proponente mostraram uma RCEI de R$ 133.123/AVG e RCUI de R$ 136.625/AVAQ, considerando o preço CMED com PF 0%, e uma RCEI de R$ 167.021/AVG e RCUI de R$ 171.414/AVAQ, considerando PF 18%, com o uso de enzalutamida+leuprorrelina, para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco, em comparação com a leuprurrelina+placebo.

Os pareceristas, ao analisarem os estudos conduzidos pelo proponente, ressaltaram que:
- O resultado do caso base foi apresentado com o PF 0% e a análise de sensibilidade com PF 18%. As análises para ANS adotam o PF 18% no caso base para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual, com regras próprias, ou de ofertas especiais de aquisição. Eventuais variações do preço podem ser apresentadas em análise de sensibilidade;
- Quanto ao comparador, o proponente considerou no relatório somente a leuprorrelina. Contudo, a planilha submetida prevê um mix de tratamentos TPA, isto é, leuprorrelina (88,02%), degarelix (11,65%) e orquiectomia (0,34%). Na aba de custeio, a planilha ainda inclui a bicalutamida (sem indicação para esse estágio de câncer de próstata) e o relugolix (o qual não tem registro na ANVISA) como tratamentos de primeira linha para CPHSnm. Os pareceristas consideram que seria adequado incluir todos os medicamentos com indicação em bula para esta condição no Brasil, isto é, leuprorrelina, gosserelina, triptorrelina e degarelix.
- Basear a suspensão do tratamento em um só estudo (EMBARK) pode trazer grande incerteza à análise e não refletir adequadamente a realidade;
- As fontes de informação para estimar a frequência e o custo de eventos adversos e monitorização foram diversas e agregam incerteza à análise.

A AIO foi recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS, utilizando os seguintes parâmetros:
- Intervenção: enzalutamida associada a leuprorrelina.
- Comparador: TPA (leuprorrelina, gosserelina, triptorrelina e degarelix) e observação clínica.
- População alvo: calculada pelo método epidemiológico, estimando-se uma média anual de 2.501 pacientes.
- Difusão: enzalutamida - de 10% a 35% em 5 anos (média anual de 1599 pacientes tratados com enzalutamida+leuprorrelina); TPA - de 60% a 35% em 5 anos; observação clínica - mantida em 30% nos 5 anos.
O impacto orçamentário incremental com o cenário projetado considerando a disponibilização da enzalutamida+leuprorrelina foi de R$ 291,03 milhões/ano, em média.

Os pareceristas ressaltaram que as estimativas de impacto orçamentário são imprecisas devido às incertezas quanto à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, market share e custeio.¿ Deste modo, os resultados relatados podem subestimar ou superestimar de maneira importante o impacto orçamentário.

Em vista da submissão simultânea de enzalutamida em monoterapia (UAT 142) e enzalutamida+leuprorrelina (UAT 143), os pareceristas realizaram duas análises de sensibilidade considerando um cenário de incorporação

conjunto. Com preço de aquisição de medicamentos considerando tabela CMED (PF 18%), o impacto orçamentário incremental seria de R$ 412,49 milhões/ano em média, e com PF 0%, de R$ 329,12 milhões/ano em média.

Capacidade instalada:

Constituída. Não requer reorganização da capacidade instalada.
Registra-se o necessário monitoramento dos níveis de PSA para detectar a recidiva bioquímica. Além disso, é fundamental realizar exames de imagem convencionais para garantir que o paciente não apresente metástases. Todos esses aspectos assistenciais já estão contemplados na atual cobertura da saúde suplementar.

Análise técnica:

Conforme estudo EMBARK, enzalutamida associada à leuprorrelina provavelmente aumenta a SG, a SLM e o tempo até a progressão do PSA; e provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer EA.
De outro giro, em relação aos demais desfechos, os resultados indicam que a enzalutamida associada à leuprorrelina pode aumentar a incidência de EA graves e piorar a QV.
Contudo, devido às limitações metodológicas do estudo, principalmente relacionadas ao viés de atrito, e a imprecisão dos resultados, há limitações quanto às conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com a leuprorrelina. Assim, os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.
Salienta-se que não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida + leuprorrelina com outras opções disponíveis na saúde suplementar.

Em suma, os resultados do ECR (EMBARK) indicam que a enzalutamida associada à leuprorrelina, quando comparada à leuprorrelina + placebo (evidências de certeza moderada a muito baixa):
•Provavelmente aumenta a sobrevida global (HR 0,59; IC 95% 0,38 a 0,91; moderada certeza da evidência);
•Provavelmente aumenta a sobrevida livre de metástase (HR 0,42; IC 95% 0,30 a 0,61; moderada certeza da evidência);
•Provavelmente aumenta o tempo até a progressão do PSA (HR 0,07; IC 95% 0,03 a 0,14; moderada certeza da evidência);
•Pode aumentar a incidência de eventos adversos graves (RR 1,10; IC 95% 0,89 a 1,36; baixa certeza da evidência);
•Provavelmente tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,00; IC 95% 0,97 a 1,02; moderada certeza da evidência);
•Pode piorar a qualidade de vida (HR 1,14; IC 95% 0,95 a 1,36; baixa certeza da evidência).

Proposta técnica:

Inexistem, até o momento, evidências robustas de eficácia e segurança para a incorporação da enzalutamida associada à leuprorrelina para o tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco ao Rol, sendo necessário colher mais subsídios através da participação social ampliada para fins de análise conclusiva acerca da proposta de atualização do Rol em pauta.

Considerações finais:

As evidências são oriundas de um único ECR com três braços, subsistindo incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito.
Os dados sobre sobrevida global foram imaturos. Além disso, as consequências a longo prazo da exposição prolongada à enzalutamida na tolerância aos tratamentos subsequentes são desconhecidas.
Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas e efeito conhecidos.
Até o momento, ainda não existem estudos que investiguem a prevalência da recorrência bioquímica de alto risco, pois essa classificação foi introduzida apenas em outubro de 2023.
Também não há dados completos sobre a adesão a essa terapia e nem a mediana de tempo de uso das terapias para essa população com RBQ de alto risco, uma vez que o estudo EMBARK não divulgou tais informações, e não há registros disponíveis na literatura sobre o tema, dado que o conceito é recente.

Participação Social

Registros dos mecanismos de participação social

Tipo	Número	Data	URL
Consulta pública	143	08/11/24	https://componentes-portal.ans.gov.br/link/ConsultaPublica/143
Audiência pública	49	22/11/24	https://www.youtube.com/watch?v=7qDAE-fJTmo
Reunião técnica	34	23/10/24	https://youtu.be/XT8zhBJ-Yc0
Reunião técnica	36	22/01/25	https://www.youtube.com/watch?v=g6G2nkmhKQ8

Recomendação preliminar

RP - Nota Técnica de Recomendação Preliminar

Descrição RP:

Não incorporar o medicamento enzalutamida combinado com leuprorrelina para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

Situação da RP, conforme NTRP:

RP- Desfavorável a PAR

Observações:

A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da enzalutamida associada à leuprorrelina 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 que a enzalutamida associada à leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida global, a sobrevida livre de metástase, o tempo até a progressão do PSA e tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência). De outro giro, pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e pode piorar a qualidade de vida (baixa certeza da evidência). Logo, tendo em vista que ainda existem incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito (evidências de baixa a moderada) e que não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida associada à leuprorrelina com outras opções disponíveis na saúde suplementar, entende-se necessário colher mais subsídios através da participação social ampliada para fins de análise conclusiva acerca da proposta de atualização do Rol em pauta. 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$ 291,3 milhões (média anual), para o atendimento de cerca 2.500 pessoas ao ano, no horizonte temporal de cinco anos.

RP - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto à RP:

RP aprovada, conforme NTRP

Observações:

NOTA TÉCNICA Nº 46/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO.

RP - Participação Social

Quanto à submissão da RP a mecanismo de participação social:

A RP foi submetida a mecanismo de participação social. A análise das contribuições não motivou alteração de RP

Recomendação final

RF - Nota Técnica de Recomendação Final

Descrição da RF:

Não incorporar o medicamento enzalutamida combinado com leuprorrelina para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

Proposta de DUT vinculada à RF:

Alteração por inclusão do medicamento enzalutamida em monoterapia para o tratamento do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco na DUT 64. TERAPIA ANTINEOPLÁSICA ORAL PARA TRATAMENTO DO CÂNCER (Anexo II, da atual RN 465/2021).

Situação da RF, conforme NTRF:

RF- Não acatar a PAR

Observações:

Motivação: A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da enzalutamida associada à leuprorrelina 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), cujos resultados indicam que a enzalutamida em combinação com a leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida global, a sobrevida livre de metástase, o tempo até a progressão do PSA, podendo ter pouco ou nenhum efeito na incidência de eventos adversos em geral (moderada certeza da evidência). No que se refere à incidência de eventos adversos graves e à qualidade de vida (tempo até a deterioração da qualidade de vida), as evidências são de baixa certeza quanto ao ganho de benefícios com a tecnologia, persistindo as incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito que comprometem a confiança nas evidências atuais para a incorporação da enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco ao Rol. Ressalta-se que a etapa de participação social não agregou elementos que alterassem a análise e subsequente recomendação técnica. 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$ 291,3 milhões (média anual), para o atendimento de cerca 2.500 pessoas ao ano, no horizonte temporal de cinco anos.

RF - Deliberação DICOL

Deliberação DICOL quanto a RF:

RF aprovada, conforme NTRF

Decisão da DICOL:

Não incorporar nova tecnologia/indicação de uso

Observações:

Conforme Nota Técnica de Recomendação Final NOTA TÉCNICA Nº 5/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO, 31/01/2025.

Anexos

Deliberações Dicol

Nome do documento	Nº da Reunião DICOL	Data da Reunião DICOL	Nº Processo SEI	Nº Documento
NOTA TÉCNICA Nº 46/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	614ª REUNIÃO ORDINÁRIA	04/11/24 00:00	3391.0.028115202431	30641647
NOTA TÉCNICA Nº 5/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO	2ª Reunião Extraordinária	02/02/25 00:00	3391.0.028115202431	31652813