

**Xtandi® (Enzalutamida) em combinação com
terapia de privação androgênica para o
tratamento de câncer de próstata hormônio-
sensível não-metastático com recidiva
bioquímica de alto risco**

ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

Solicitação de incorporação de nova tecnologia em saúde no Rol de
Procedimentos e Eventos em Saúde da ANS

MA-MM-16666 - Agosto de 2025

CONFIDENCIAL

Não deve ser usado, divulgado, publicado ou propagado de outras formas sem o consentimento expresso da Astellas.

Autores e revisores do documento

Lucas Miyake Okumura

Astellas Farma Brasil

Thais Emy Ushikusa Hidalgo

Astellas Farma Brasil

Adriano Pedroso Marques

Astellas Farma Brasil

Henrique Diegoli

Médico e Consultor em Economia da Saúde na HEOR Valor

Proponente: Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA.

CNPJ: 07.768.134/0001-04.

Elaboração: Astellas

Suporte técnico: HEOR Valor

SUMÁRIO

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE TABELAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES	4
Resumo Executivo	6
1. Objetivo.....	10
2. Métodos	10
2.1. População.....	11
2.2. Perspectiva	11
2.3. Intervenções.....	11
2.4. Comparadores.....	11
2.5. Horizonte temporal.....	11
2.6. Desfechos	11
2.6.1 Custo de utilização de recursos em saúde	11
2.6.2 Eventos adversos (EAs).....	12
2.7. Medicamentos	13
2.8. Posologia	13
2.9. População elegível.....	14
2.10. Taxa de incorporação	16
2.11. Inputs do modelo de custo-efetividade	16
2.12. Análise de sensibilidade	17
3. Resultados.....	19
3.1. Resultados com incorporação de enzalutamida	21
3.2. Resultados com incorporação apenas do esquema enzalutamida + TPA ou enzalutamida monoterapia.....	Erro! Indicador não definido.
3.3. Análise de sensibilidade utilizando preços de medicamentos PF 0%.....	Erro! Indicador não definido.
4. Discussão sobre as evidências científicas.....	23
Referências.....	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características do modelo de impacto orçamentário	10
Tabela 2. Custos unitários relacionados ao monitoramento calculados utilizando a Classificação Brasileira de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2023.	11
Tabela 3. Frequência de eventos adversos grau 3-4 utilizada no modelo (%).	12
Tabela 4. Custo de eventos adversos utilizado no modelo.....	12
Tabela 5. Via de aplicação, dose e custo de medicamentos.	14
Tabela 6. Parâmetros epidemiológicos utilizados para o cálculo da população total elegível para tratamento com enzalutamida.	15
Tabela 7. Pacientes em cada estado de saúde após o início do tratamento (dados originados do modelo de custo-efetividade).	17
Tabela 8. Parâmetros inclusos na análise de sensibilidade determinística.	17
Tabela 9. Funil epidemiológico para cálculo da população total elegível.....	20
Tabela 10. Novos pacientes utilizando enzalutamida + TPA após a incorporação.	20
Tabela 11. Custo total com e sem a incorporação de enzalutamida.	21

Tabela 12. Custo em cinco anos com e sem a incorporação de enzalutamida + TPA e enzalutamida monoterapia.....	22
Tabela 13. Impacto orçamentário com a incorporação apenas do esquema enzalutamida + TPA	Erro! Indicador não definido.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Número de pacientes que receberam enzalutamida e impacto orçamentário total. .	21
Figura 2. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística da incorporação de enzalutamida.....	23

LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

Sigla	Significado
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
AVAQs	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVGs	Anos de vida ganhos
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
CPHSm	Câncer de próstata hormônio-sensível metastático
CPHSm	Câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático
CPRCm	Câncer de próstata resistente à castração metastático
CPRCnm	Câncer de próstata resistente à castração não-metastático
dMMR	Deficiência em reparo de <i>mismatch</i>
DUTs	Diretrizes de utilização
EAs	Eventos adversos
ECG	Eletrocardiograma
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRR	Reparo homólogo de recombinação
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IV	Intravenosa
MSI-H	Instabilidade de microssatélites alta
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NNT	Número necessário para tratar
PF	Preço de fábrica
PSA	Antígeno prostático específico
RBQ	Recidiva bioquímica
RCEI	Razão de Custo-Efetividade Incremental
RCUI	Razão de Custo-Utilidade Incremental
RT	Radioterapia
SG	Sobrevida global
SLM	Sobrevida livre de metástases
TC	Tomografia computadorizada

Sigla	Significado
TISS	Troca de Informação de Saúde Suplementar
TPA	Terapia de privação androgênica

PREFÁCIO E MOTIVO DA RESSUBMISSÃO

Recentemente, a Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), por meio da Unidade de Análise Técnica (UAT) 143, avaliou a indicação da "enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco". A decisão foi pela não incorporação desse medicamento no rol de cobertura obrigatória dos planos de saúde. (Fonte: <https://licitacoes.apps.sa-1a.mendixcloud.com/link/ConsultaPublica/143>)

As principais razões para a negativa de incorporação foram as incertezas relacionadas à eficácia e segurança do produto, que impactaram a robustez das análises econômicas apresentadas.

Na presente ressubmissão, foram realizadas alterações significativas em todo o documento, após a revelação de dados inéditos que confirmam^{i,ii} o benefício em termos de sobrevida global, mostrando a importância e relação entre a sobrevida livre de metástases e sobrevida global.

Ao superar essas questões, fica evidente não apenas a importância do diagnóstico precoce em pacientes com câncer de próstata, mas também a necessidade de oferecer tratamentos como a enzalutamida associada à leuprorrelina (terapia de privação androgênica, TPA) para mitigar os riscos de metástases. Essa abordagem culmina em maior sobrevida, mantendo a qualidade de vida e apresentando um perfil de segurança tolerável e bem conhecido, conforme demonstrado ao longo do desenvolvimento do produto. **Destaca-se a importância dessa submissão para um subtipo de câncer de próstata pouco incidente, em fase não metastática e apenas no subgrupo recorrência bioquímica de alto risco, validadas por evidências científicas, conforme descrito no dossiê clínico e econômico.**

Estudo e tratamentos	Indicação	Sobrevida global
EMBARC ^{i,ii} , braço enzalutamida + TPA (terapia de privação androgênica) versus placebo + TPA (ressubmissão de indicação)	CPHSnm, alto risco de recorrência bioquímica	No braço enzalutamida e TPA, com acompanhamento de 94 meses (mediana não fora alcançada). ⁱⁱ Nos meses 50, 96 e 120: cerca de 90, 80% e 70% vivos, respectivamente. ⁱⁱ HR com dados imaturos ⁱ : 0,589 (IC95% 0,38 a 0,9). HR com dados madurosⁱⁱ: 0,597 (IC95% 0,44 a 0,8).
ARCHES ⁱⁱⁱ , enzalutamida + TPA versus placebo + TPA	CPHSm, incorporado no rol da ANS	Nos meses 24, 36 e 48: 86%, 78% e 71% estavam vivos, respectivamente. ⁱⁱⁱ HR: 0,63 (IC95% 0,53 a 0,81).
Legendas: CPHSnm (câncer de próstata hormônio sensível não metastático), CPHSm (câncer de próstata hormônio sensível metastático), CPRCnm (câncer de próstata resistente à castração não metastático). Referências: [i] Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, Haas GP, Kim CS, Ramirez-Backhaus M, Rannikko A, Tarazi J, Sridharan S, Sugg J, Tang Y, Tutrone RF Jr, Venugopal B, Villers A, Woo HH, Zohren F, Shore ND; EMBARK Study. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1453-1465. [ii] Astellas & Pfizer. Dados finais de sobrevida global a serem divulgados em plenária da European Society of Medical Oncology em Outubro de 2025. Exclusivamente compartilhados à ANS para apreciação dada a significância clínica e estatística dos achados de sobrevida. [iii] Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Alcaraz A, Alekseev B, Shore ND, Gomez-Veiga F, Rosbrook B, Zohren F, Yamada S, Haas GP, Stenzl A. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2022 May 20;40(15):1616-1622.		

RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Enzalutamida.

Indicação: Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

Proposta de submissão (Diretriz de utilização): Assim, como foi sugerido anteriormente para outros novos agentes hormonais em outras diretrizes de utilização (DUTs), sugerimos que a DUT seja “enzalutamida para câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático”.

Intervenção: enzalutamida associada à terapia de privação androgênica (TPA).

Contexto: Com mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos [1], o câncer de próstata é a quinta maior causa de morte por câncer em homens [2,3]. Pacientes com a doença localizada ou localmente avançada têm uma condição potencialmente curável, pois o câncer ainda não se espalhou para outras partes do corpo [4,5]. No entanto, mesmo com tratamento inicial visando a cura, pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) podem apresentar recidiva bioquímica (RBQ), caracterizada pelo aumento do antígeno prostático específico (PSA) [6]. O risco de progressão para metástase e óbito após uma RBQ varia, com o tempo de duplicação do PSA sendo um marcador de maior risco [7]. A progressão para doença metastática acarreta perda significativa de qualidade de vida e aumento dos custos, torna a doença incurável e aumenta o risco de óbito [8–16]. Estima-se que cerca de 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco desenvolverão doença metastática [17]. Atualmente, o tratamento disponível é a terapia de privação androgênica (TPA), que tem eficácia limitada e pode causar efeitos adversos significativos [18]. Um tratamento precoce e eficaz na fase de RBQ pode prevenir a progressão da doença, reduzindo custos e perda de qualidade de vida associados à condição metastática [19].

Comparadores: TPA.

Pergunta: Enzalutamida é eficaz e segura no tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco?

Evidências científicas: Uma revisão sistemática de literatura resultou em 2 artigos inclusos, ambos descrevendo os resultados do estudo EMBARK [20,21]. Além desses estudos, os resultados finais de análise de sobrevida também foram incluídos. Este estudo internacional de Fase 3, randomizado e controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA ou enzalutamida monoterapia versus TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Os resultados apresentados a seguir se referem ao braço

enzalutamida + TPA apenas. O estudo EMBARK incluiu 1068 pacientes (355 com enzalutamida + TPA, 355 com enzalutamida monoterapia e 358 com TPA + placebo), e demonstrou que a terapia combinada reduziu significativamente o risco de metástase ou morte comparada a TPA + placebo, sendo este o desfecho primário (*hazard ratio* [HR] 0,42, IC 95% 0,30 a 0,61, P <0,0001, qualidade de evidência alta), com um número necessário para tratar (NNT) de 6,3. Os dados de sobrevida global maduros, no braço enzalutamida + TPA, revelaram que a terapia combinada está associada a uma melhora sobrevida global (SG, HR 0,597, IC 95% 0,44 a 0,80, qualidade de evidência alta), corroborando os dados de sobrevida global imaturos publicados em 2023. Houve melhora no desfecho tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica (HR 0,36, IC 95% 0,26 a 0,49, qualidade de evidência alta), e tempo até progressão do antígeno prostático específico (PSA, HR 0,07, IC 95% 0,03 a 0,14, qualidade de evidência alta), além de possibilitar a suspensão do tratamento a partir da 37ª semana em 90,9% dos casos (qualidade de evidência alta), sem impactar negativamente a qualidade de vida (HR 1,14, IC 95% 0,95 a 1,36, qualidade de evidência moderada) e sem aumentar eventos adversos grau 3/4 (46,5% vs. 42,7%, qualidade de evidência moderada). Por fim, foi demonstrada possibilidade da interrupção segura do tratamento após a 37ª semana, impactando em uma alocação eficiente de recursos na saúde suplementar, conforme abaixo.

Avaliação econômica em saúde: Foi realizada uma análise de custo-efetividade baseado em um modelo Semi-Markov para investigar a custo-efetividade de enzalutamida + TPA vs. TPA. A combinação enzalutamida + TPA, em comparação com TPA sozinho, mostrou um benefício incremental de 3,02 anos de vida ganhos (AVGs), 2,92 anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQs), com um custo incremental de R\$ 390.082. Isso resultou em uma Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) de R\$ 129.326 por AVG e uma Razão de Custo-Utilidade Incremental (RCUI) de R\$ 133.451 por AVAQ.

Análise de impacto orçamentário: Considerando uma população elegível de 316 homens com câncer de próstata, hormônio sensível, sem metástases, que tiveram recorrência bioquímica de alto risco, após uso de terapia definitiva, market share inicial de 10%, estima-se que 32 novos pacientes iniciariam enzalutamida + TPA no primeiro ano, chegando a aumentando para 162 novos pacientes no quinto ano. Ao longo dos 5 anos, considerando um market share crescente de 10% ao ano, chegando a 50% no 5º ano, 482 pacientes teriam utilizado enzalutamida+TPA. O gasto com enzalutamida +TPA no primeiro ano foi estimado em R\$ 11 milhões, ao passo que em um cenário sem incorporação, o gasto seria de R\$ 6,8 milhões, sugerindo um impacto orçamentário de R\$ 4,2 milhões. O impacto orçamentário no quinto ano seria de R\$ 26,4 milhões

e o impacto orçamentário total em 5 anos foi de R\$ 72,2 milhões. O impacto orçamentário por beneficiário de saúde suplementar foi calculado em R\$ 0,07 no primeiro ano, atingindo R\$ 0,45 no quinto ano. Esse impacto é significativamente atenuado pela alta proporção de pacientes que interrompem o tratamento na 37ª semana (90,9% no grupo de terapia combinada). Adicionalmente, o custo de tratamentos subsequentes e metástases são altos, sendo mitigados pela terapia precoce mais efetiva.

Considerações finais: A combinação de enzalutamida + TPA é um tratamento eficaz (aumenta a sobrevida global, e aumenta a sobrevida livre de metástases) e seguro para pacientes com CPHSnm e RBQ de alto risco, oferecendo benefícios clínicos e econômicos significativos. Este parecer técnico-científico evidencia os benefícios clinicamente relevantes e estatisticamente significativos de enzalutamida em prolongar SLM, tempo até o uso de medicamentos subsequentes, além da possibilidade de interrupção segura do tratamento a partir da 37ª semana. A análise de custo-efetividade revelou um aumento substancial na expectativa de vida e em AVAQ, com ganhos de +3,02 e 2,92 anos, respectivamente. Estes resultados são sem precedentes em comparação com outras incorporações recentes de tratamentos para câncer de próstata. O impacto orçamentário é atenuado pela possibilidade de suspender o tratamento na 37ª semana e pela redução na necessidade de tratamentos subsequentes e no uso de recursos para o tratamento de metástases. Com base nesses achados, a Astellas Farma Brasil sugere a incorporação de enzalutamida para CPHSnm no rol de procedimentos da ANS. [1][2,3][4,5][6][7][8–14][17][18][19][20,21]

1.OBJETIVO

O objetivo da presente análise é estimar o impacto orçamentário da incorporação de enzalutamida + TPA para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco em um horizonte temporal de 5 anos sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

2.MÉTODOS

A Tabela 1 descreve as principais características e premissas utilizadas no modelo de impacto orçamentário.

Tabela 1. Características do modelo de impacto orçamentário

Característica	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de impacto orçamentário
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Resultados	Comparativo entre os custos no horizonte temporal
Horizonte temporal	5 anos
População	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco
Tratamento	Enzalutamida + TPA
Comparador	TPA
Principais fontes de dados	Lista de Medicamentos da CMED IBGE e ANS para informações sobre a população total Bula dos medicamentos para informações sobre posologia e via de administração Literatura médica sobre a epidemiologia do câncer de próstata CBHPM para custos de exames e procedimentos Padrão TISS para custos de hospitalizações relacionadas a eventos adversos

TPA: terapia de privação androgênica; CMED: Câmara de Regulação de Medicamentos; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; TISS: Troca de Informação de Saúde Suplementar.

2.1. População

Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco.

2.2. Perspectiva

Sistema de Saúde Suplementar.

2.3. Intervenções

Enzalutamida + terapia de privação androgênica (TPA).

2.4. Comparadores

Castração química com TPA.

2.5. Horizonte temporal

Cinco anos após a incorporação de enzalutamida +TPA.

2.6. Desfechos

Os resultados foram expressos em unidade monetária (real, R\$).

2.6.1 Custo de utilização de recursos em saúde

Para o cálculo do custo de consultas, procedimentos e exames, foi utilizada a Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2023 [22].

Tabela 2. Custos unitários relacionados ao monitoramento calculados utilizando a Classificação Brasileira de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2023.

Procedimento	Custo unitário
Consulta médica	R\$ 128,53
Consulta de enfermagem ambulatorial	R\$ 58,93
Consulta de enfermagem domiciliar	R\$ 98,09
TC abdominal/pélvica	R\$ 1.805,30
Biópsia	R\$ 473,43
Cintilografia óssea	R\$ 559,43
TC tórax	R\$ 931,55
Toque retal	R\$ 128,53
PSA	R\$ 86,77
Teste para mutações dMMR/MSI-H	R\$ 1.180,75
Teste para mutações HRR	R\$ 619,93
ECG	R\$ 69,09
Perfil lipídico	R\$ 58,56
Hemograma	R\$ 23,86
Eletrólitos	R\$ 21,50
Função hepática	R\$ 139,03
Função renal	R\$ 21,50

Procedimento	Custo unitário
ACTH	R\$ 163,87
Glicemia	R\$ 10,75
Testosterona sérica	R\$ 82,51
Função tireoideana	R\$ 125,21

TC: tomografia computadorizada; PSA: antígeno prostático específico; dMMR: deficiência em reparo de mismatch; MSI-H: instabilidade de microssatélites alta; HRR: reparo homólogo de recombinação; ECG: eletrocardiograma; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

2.6.2 Eventos adversos (EAs)

O perfil de segurança de enzalutamida foi informado a partir do estudo EMBARK [21]. A taxa de eventos adversos para tratamentos subsequentes foi obtida de resultados de outros estudos (PREVAIL, ARCHES, LATITUDE), literatura médica e bula de medicamentos. O modelo inclui apenas EAs grau 3-4 reportados por ao menos 5% dos pacientes nos braços de tratamento dos ensaios clínicos (Tabela 3).

Tabela 3. Frequência de eventos adversos grau 3-4 utilizada no modelo (%).

Evento adverso	Enzalu-tamida	Leu-prolida	Apalu-tamida	Carbo-platina	Cispla-tina	Caba-zitaxel	Doce-taxel	Rádio 223
Anemia	0,0	0,0	0,0	19,0	19,0	10,0	5,0	6,0
Fadiga	0,0	0,0	0,0	11,0	11,0	0,0	5,0	0,0
Hipertensão	0,0	0,0	14,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Infecção	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	6,0	0,0
Leucopenia	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	29,0	0,0	0,0
Linfopenia	0,0	0,0	0,0	5,0	5,0	0,0	0,0	20,0
Neutropenia	0,0	0,0	0,0	10,0	10,0	42,0	32,0	0,0
Erupção Cutânea	0,0	0,0	5,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Trombocitopenia	0,0	0,0	0,0	13,0	13,0	0,0	0,0	0,0

A porcentagem de pacientes para cada tratamento que apresentaram cada evento adverso de grau 3/4. As taxas de eventos adversos foram obtidas em ensaios principais e foram incluídas se ocorreram em pelo menos 5% dos pacientes no braço de tratamento de qualquer um dos ensaios. Pacientes utilizando degarelix, abiraterona, darolutamida e pembrolizumabe não tiveram eventos adversos graves com 5% ou mais de prevalência. Para tratamentos disponíveis para múltiplas indicações, as taxas de eventos adversos foram retiradas dos ensaios clínicos para as indicações propostas. Fontes: [21,23–27].

O custo unitário relacionado a cada evento adverso foi calculado a partir da Troca de Informações da Saúde Suplementar (TISS), considerando o custo total médio de hospitalizações relacionadas a classificação internacional de doenças (CID-10) de cada evento adverso (Tabela 4) [28].

Tabela 4. Custo de eventos adversos utilizado no modelo.

Evento adverso	Custo	Fonte
Anemia	R\$ 16.405,50	TISS, hospitalizações por CID-10 D63
Fadiga	R\$ 16.318,11	TISS, hospitalizações por CID-10 R53
Hipertensão	R\$ 14.884,26	TISS, hospitalizações por CID-10 I15

Evento adverso	Custo	Fonte
Infecção	R\$ 22.585,55	TISS, hospitalizações por CID-10 A49
Leucopenia	R\$ 24.129,43	TISS, hospitalizações por CID-10 D70; D72.8; D72.9
Linfopenia	R\$ 24.129,43	TISS, hospitalizações por CID-10 D70; D72.8; D72.9
Neutropenia	R\$ 24.129,43	TISS, hospitalizações por CID-10 D70; D72.8; D72.9
Erupção Cutânea	R\$ 10.820,32	TISS, hospitalizações por CID-10 R21, L27, L27.0, L27.8, L27.9
Trombocitopenia	R\$ 19.938,21	TISS, hospitalizações por CID-10 D69.5; D69.6
Eventos Relacionados ao Esqueleto	R\$ 26.296,81	TISS, hospitalizações por CID-10 C79.5

CID: classificação internacional de doenças; TISS: Troca de Informações da Saúde Suplementar.

2.7. Medicamentos

Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da Lista da CMED divulgada em agosto de 2025 [29], adotando-se o Preço de Fábrica com 18% de impostos (PF 18%). Apesar da prática legal e comercial incluir isenção de impostos para alguns medicamentos [30], foi considerado PF 18% conforme é requisitado pela ANS. A partir da CMED, calculou-se o custo por mg de cada medicamento (Tabela 5).¹ O custo de infusão correspondeu ao custo de terapia oncológica com aplicação intravenosa do CBHPM (R\$ 97,50) [31].

2.8. Posologia

A posologia dos medicamentos foi determinada a partir da bula de cada medicamento, com a posologia de carboplatina, cisplatina, cabazitaxel e docetaxel sendo determinadas a partir das recomendações dos *guidelines* da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) para próstata [32].

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

¹ O preço praticado de enzalutamida e de outros tratamentos antineoplásicos é definido por tabela CMED. No entanto, a incidência de impostos é definida pelo Convênio ICMS/162/94, que autoriza estados e o Distrito Federal a conceder isenção de ICMS em operações com medicamentos destinados ao tratamento de câncer. Dessa maneira, o valor de referência para compra dos medicamentos antineoplásicos PF 0%, devido à adesão de 24 dos 26 estados Brasileiros, e por retratar o que é de fato praticado no mercado (com exceção de pembrolizumabe, que não está listado no convênio).

Tabela 5. Via de aplicação, dose e custo de medicamentos.

Medicamento	Uso	Preço por mg	mg por dose	Doses por ano	Custo de aquisição (por ano)	Custo de infusão (por ano)
Enzalutami da*	Oral	R\$ 3,14	160	365,25	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Leuprorreli na*	Injetável	R\$ 197,36	22,5	4	R\$ 18.152	R\$ 390,00
Degarelix*	Injetável	R\$ 7,18	80	13,04	R\$ 8.764	R\$ 1.271,85
Apalutami da*	Oral	R\$ 2,10	240	365,25	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Darolutam ida*	Oral	R\$ 0,42	600	730,5	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Abirateron a*	Oral	R\$ 0,41	1000	365,25	R\$ 150.850	R\$ 0,00
Carboplati na*	Injetável	R\$ 5,05	462,06	17,39	R\$ 42.243	R\$ 1.695,80
Cisplatina*	Injetável	R\$ 6,52	152,33	17,39	R\$ 18.971	R\$ 1.695,80
Cabazitaxe l*	Injetável	R\$ 440,12	40,62	17,39	R\$ 312.641	R\$ 1.695,80
Docetaxel*	Injetável	R\$ 58,75	152,33	17,39	R\$ 157.343	R\$ 1.695,80
Pembro- lizumabe	Injetável	R\$ 203,86	300	1,47	R\$ 1.065.429	R\$ 1.695,80
Rádio- 223*	Injetável	R\$ 27.299	1	17,39	R\$ 357.385	R\$ 1.271,85

Custos de aquisição de medicamentos extraídos da CMED publicada em maio de 2024. Os medicamentos com “*” são produtos desonerados segundo o convênio CONFAZ do Ministério da Fazenda, com adesão de 24 dos 26 estados do Brasil e se trata do preço real praticado no mercado. Conforme requisito da ANS, todas as análises consideram PF18%.

2.9. População elegível

A população elegível foi definida a partir do método epidemiológico, partindo da estimativa populacional do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). À população estimada foi aplicada a cobertura de saúde suplementar, proporção de homens, proporção com 18 anos ou mais, incidência do câncer de próstata, proporção de CPHSnm, proporção com recorrência bioquímica (RBQ) após prostatectomia ou radioterapia (RT) e proporção com RBQ de alto risco (Tabela 6).

A estimativa populacional demonstrada na (Tabela 6) é validada por meio de outra metodologia seguindo o método epidemiológico (Rodapé da Tabela 6).

Tabela 6. Parâmetros epidemiológicos utilizados para o cálculo da população total elegível para tratamento com enzalutamida.

Parâmetro	Estimativa	Fonte
População brasileira total	217.684.462	IBGE [33]
Cobertura saúde suplementar	26,2% N=57.385.622	ANS [34]
Proporção de homens	48,9% N=28.034.507	IBGE [33]
Proporção 18+	74,7% N=20.945.186	IBGE [33]
Incidência de câncer de próstata	0,0679% N=14.213	INCA [35]
Proporção de CPHSnm	43,6% N=6.197	Braga et al., 2021 [36]
Proporção com RBQ após terapia definitiva (prostatectomia ou RT)	8,5% N=527	Análise final de Estudo de Mundo Real superior à opinião de especialista (clinical study report enviado separadamente) Luz et al., 2023 [37]
Proporção com RBQ de alto risco	60,0% N=316	Análise final de Estudo de Mundo Real superior à opinião de especialista (clinical study report enviado separadamente) Luz et al., 2023 [37]
Crescimento populacional anual	0,6%	IBGE [33]

CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não metastático; RBQ: recorrência bioquímica; RT: radioterapia; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; INCA: Instituto Nacional do Câncer.

Validação das estimativas utilizando outros referenciais teóricos superiores à opinião de especialistas: a proporção de pacientes com recidiva bioquímica em 5 anos é de 20%, segundo Freedland et al. 2009. Utilizando fórmula de conversão dessa probabilidade em taxa anualizada ($r = \ln(1-p)/t$ onde r = taxa, p = probabilidade, t = tempo), 20% de RBQ em 5 anos corresponde a uma taxa anualizada de 0,044/ano, ou seja 4,4%/ano (Fleurence 2007). A proporção de pacientes com alto risco de recidiva bioquímica (PSADT < 9 meses) é de 37% (Freedland et al. 2009). Ao se desconsiderar a terapia definitiva e incluir apenas os 4,4% e 37% sobre o número de CPHSnm, é estimado $0,044 \times 0,37 \times 6197 = 100$ pacientes elegíveis por ano. Como esse número é menor que os 316, utilizou-se o maior número para análise de impacto orçamentário.

Freedland SJ, Humphreys EB, Mangold LA, Eisenberger M, Dorey FJ, Walsh PC, Partin AW. Death in patients with recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: prostate-specific antigen doubling time subgroups and their associated contributions to all-cause mortality. *J Clin Oncol.* 2007 May 1;25(13):1765-71. doi: 10.1200/JCO.2006.08.0572. Fleurence RL, Hollenbeak CS. Rates and probabilities in economic modelling: transformation, translation and appropriate application. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(1):3-6. doi: 10.2165/00019053-200725010-00002. PMID: 17192114. PMID: 17470867.

2.10. Taxa de incorporação

Para estimar o impacto orçamentário, considerou-se uma taxa de incorporação inicial de 10%, com aumento anual de 10%, chegando a 50%. Também foram realizadas análises de cenário, considerando uma incorporação mais rápida (incorporação inicial de 20%, com aumento de 20% ao ano, chegando a 100% no último ano) e incorporação mais lenta (incorporação inicial de 5%, com aumento de 5% ao ano, chegando a 25% no quinto ano). Importante salientar que uma dinâmica de mercado que alcança 100% dos casos de CP é irreal, apesar de constantemente utilizado nas apresentações do Rol da ANS.

2.11. Inputs do modelo de custo-efetividade

Para o cálculo dos custos com o primeiro tratamento e tratamentos subsequentes, utilizou-se a proporção de pacientes em cada estado de saúde obtida a partir do modelo de custo-efetividade (traçados do modelo semi-Markov) (Tabela 7). Da mesma forma, a frequência de utilização de recursos em saúde, tratamentos subsequentes e custos em cada estado de saúde foi extraída do modelo de custo-efetividade.

De forma simplificada, as proporções de pacientes em cada estado de saúde em cada ciclo do modelo (com duração de um mês) são obtidas a partir da multiplicação da do número de pacientes em cada estado no ciclo anterior pelo risco de progredir para outros estados de saúde em cada ciclo do modelo. Para a adaptação desses achados para a análise de impacto orçamentário, calculou-se a média de pacientes em cada estado de saúde ao longo de cada um dos primeiros 5 anos, o que permite o cálculo da utilização de recursos por esses pacientes. O cálculo dos riscos e proporções de pacientes em cada estado de saúde pode ser visualizado no modelo semi-Markov disponibilizado, e sua descrição técnica no dossiê descrevendo a Avaliação Econômica em Saúde (AES).

Essa abordagem foi utilizada tanto para calcular a proporção de pacientes em diferentes estágios da doença, como também a proporção de pacientes que mantiveram o tratamento, entraram em *treatment holiday* após a 36ª semana, apresentaram descontinuação ou precisaram reiniciar o tratamento.

Tabela 7. Pacientes em cada estado de saúde após o início do tratamento (dados originados do modelo de custo-efetividade).

Ano pós-incorporação	Tratamento inicial	CPHSm	CPRCnm	CPRCm
Enzalutamida + TPA				
Ano 1	70,7%	0,7%	0,2%	0,1%
Ano 2	8,6%	1,9%	0,2%	0,3%
Ano 3	18,9%	2,6%	0,3%	0,5%
Ano 4	23,5%	3,1%	0,3%	0,6%
Ano 5	24,6%	3,4%	0,4%	0,7%
Enzalutamida monoterapia				
Ano 1	71,7%	1,3%	0,0%	0,1%
Ano 2	24,4%	3,5%	0,0%	0,3%
Ano 3	38,6%	4,9%	0,0%	0,5%
Ano 4	40,5%	5,7%	0,0%	0,7%
Ano 5	37,5%	6,2%	0,0%	0,8%
TPA				
Ano 1	73,1%	0,4%	2,0%	0,7%
Ano 2	21,4%	0,9%	3,5%	1,6%
Ano 3	24,7%	1,3%	4,2%	2,1%
Ano 4	24,0%	1,5%	5,1%	2,6%
Ano 5	20,9%	1,6%	5,6%	3,0%

TPA: terapia de privação androgênica; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático.

Conforme apontado na Tabela 7, uma proporção significativa de pacientes pode suspender o tratamento a partir da semana 36, ficando em *treatment holiday*. Assim, no segundo ano apenas 8,6% dos pacientes utilizando terapia combinada estão utilizando o tratamento. Também se observa uma menor proporção de pacientes com terapia combinada desenvolvendo resistência à castração ou metástases, o que impacta positivamente na utilização de recursos.

2.12. Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi conduzida, onde cada parâmetro utilizado no modelo de impacto orçamentário foi modificado individualmente, observando-se os efeitos desta modificação no impacto orçamentário total em 5 anos. O efeito foi calculado para um aumento ou redução em 25% da estimativa central de cada parâmetro, conforme sugerido nas Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário [38] (Tabela 8).

Tabela 8. Parâmetros inclusos na análise de sensibilidade determinística.

Parâmetro	Estimativa	Valor mínimo	Valor máximo
Incidência de câncer de próstata	0,00068	0,00054288	0,00081432
Proporção de CPHSnm	43,6%	34,9%	52,3%

Parâmetro	Estimativa	Valor mínimo	Valor máximo
Proporção com RBQ após terapia definitiva (prostatectomia ou RT)	32,0%	25,6%	38,4%
Proporção com RBQ de alto risco	37,5%	30,0%	45,0%
Crescimento populacional anual	0,6%	0,5%	0,7%
Proporção em uso de enzalutamida monoterapia / total (monoterapia + combinada)	30,0%	24,0%	36,0%
Taxa de incorporação inicial*	10,0%	8,0%	12,0%
Aumento anual na taxa de incorporação	10,0%	8,0%	12,0%
Enzalutamida	R\$ 183.734,59	R\$ 146.987,68	R\$ 220.481,51
Leuprolida	R\$ 17.762,09	R\$ 14.209,67	R\$ 21.314,51
Degarelix	R\$ 7.492,91	R\$ 5.994,33	R\$ 8.991,49
Apalutamida	R\$ 183.734,26	R\$ 146.987,41	R\$ 220.481,12
Darolutamida	R\$ 183.734,26	R\$ 146.987,41	R\$ 220.481,12
Abiraterona	R\$ 150.850,40	R\$ 120.680,32	R\$ 181.020,49
Carboplatina	R\$ 40.548,14	R\$ 32.438,51	R\$ 48.657,76
Cisplatina	R\$ 17.276,15	R\$ 13.820,92	R\$ 20.731,38
Cabazitaxel	R\$ 310.945,46	R\$ 248.756,36	R\$ 373.134,55
Docetaxel	R\$ 155.647,40	R\$ 124.517,92	R\$ 186.776,88
Pembrolizumabe	R\$ 1.063.733,23	R\$ 850.986,58	R\$ 1.276.479,87
Rádio-223	R\$ 356.113,92	R\$ 284.891,14	R\$ 427.336,71
Custo de administração IV de medicamento	R\$ 97,50	R\$ 78,00	R\$ 117,00
Anemia	R\$ 16.405,50	R\$ 13.124,40	R\$ 19.686,60
Fadiga	R\$ 16.318,11	R\$ 13.054,49	R\$ 19.581,73
Hipertensão	R\$ 14.884,26	R\$ 11.907,41	R\$ 17.861,11
Infecção	R\$ 22.585,55	R\$ 18.068,44	R\$ 27.102,66
Leucopenia	R\$ 24.129,43	R\$ 19.303,54	R\$ 28.955,32
Linfopenia	R\$ 24.129,43	R\$ 19.303,54	R\$ 28.955,32
Neutropenia	R\$ 24.129,43	R\$ 19.303,54	R\$ 28.955,32
Erupção Cutânea	R\$ 10.820,32	R\$ 8.656,26	R\$ 12.984,38
Trombocitopenia	R\$ 19.938,21	R\$ 15.950,57	R\$ 23.925,85
Eventos Relacionados ao Esqueleto	R\$ 26.296,81	R\$ 21.037,45	R\$ 31.556,17
Consulta médica	R\$ 128,53	R\$ 102,82	R\$ 154,24

Parâmetro	Estimativa	Valor mínimo	Valor máximo
Consulta de enfermagem ambulatorial	R\$ 58,93	R\$ 47,14	R\$ 70,72
Consulta de enfermagem domiciliar	R\$ 98,09	R\$ 78,47	R\$ 117,71
TC abdominal/pélvica com contraste	R\$ 1.805,30	R\$ 1.444,24	R\$ 2.166,36
TC abdominal/pélvica sem contraste	R\$ 1.805,30	R\$ 1.444,24	R\$ 2.166,36
Biópsia	R\$ 473,43	R\$ 378,74	R\$ 568,12
Cintilografia óssea	R\$ 559,43	R\$ 447,55	R\$ 671,32
TC tórax	R\$ 931,55	R\$ 745,24	R\$ 1.117,86
Toque retal	R\$ 128,53	R\$ 102,82	R\$ 154,24
PSA	R\$ 86,77	R\$ 69,41	R\$ 104,12
Teste para mutações dMMR/MSI-H	R\$ 1.180,75	R\$ 944,60	R\$ 1.416,90
Teste para mutações HRR	R\$ 619,93	R\$ 495,94	R\$ 743,91
ECG	R\$ 69,09	R\$ 55,27	R\$ 82,91
Perfil lipídico	R\$ 58,56	R\$ 46,85	R\$ 70,27
Hemograma	R\$ 23,86	R\$ 19,09	R\$ 28,64
Eletrólitos	R\$ 21,50	R\$ 17,20	R\$ 25,80
Função hepática	R\$ 139,03	R\$ 111,22	R\$ 166,83
Função renal	R\$ 21,50	R\$ 17,20	R\$ 25,80
ACTH	R\$ 163,87	R\$ 131,10	R\$ 196,65
Glicemia	R\$ 10,75	R\$ 8,60	R\$ 12,90
Testosterona sérica	R\$ 82,51	R\$ 66,01	R\$ 99,01
Função tireoideana	R\$ 125,21	R\$ 100,17	R\$ 150,26

CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não metastático; RBQ: recidiva bioquímica; RT: radioterapia; IV: intravenosa; TC: tomografia computadorizada; PSA: antígeno prostático específico; dMMR: deficiência em reparo de mismatch; MSI-H: instabilidade de microssatélites alta; HRR: reparo homólogo de recombinação; ECG: eletrocardiograma; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico. * A taxa de incorporação inicial foi de 10%, sendo 7% para combinação e 3% para monoterapia.

3.RESULTADOS

A população total elegível para tratamento foi calculada a partir dos parâmetros epidemiológicos, estando demonstrada na Tabela 9, sendo estimado um número total de 32 novos pacientes no primeiro ano.

Tabela 9. Funil epidemiológico para cálculo da população total elegível

Parâmetro	Estimativa	Número de pacientes	Fonte
População brasileira total	219.029.093	219.029.093	IBGE [33]
Cobertura saúde suplementar	26,2%	57.385.622	ANS [34]
Proporção de homens	48,9%	28.034.507	IBGE [33]
Proporção 18+	74,7%	20.945.196	IBGE [33]
Incidência de câncer de próstata	0,0679%	14.213	INCA [35]
Proporção de CPHSnm	43,6%	6.197	Braga et al., 2021 [36]
Proporção com RBQ após terapia definitiva (prostatectomia ou RT)	8,5%	527	Luz et al., 2023 [37]
Proporção com RBQ de alto risco	60,0%	316	Luz et al., 2023 [37]
Taxa de incorporação no primeiro ano	10,0%	32	Premissa

CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático; RBQ: recorrência bioquímica; RT: radioterapia; ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; INCA: Instituto Nacional do Câncer.

Com o aumento progressivo na taxa de incorporação, o número de novos pacientes aumentou de 32 no primeiro ano até 162 no quinto ano, enquanto o número total de pacientes que utilizou o tratamento em algum momento aumentou de 32 no primeiro ano até 482 no quinto ano (Tabela 10).

Tabela 10. Novos pacientes utilizando enzalutamida + TPA após a incorporação.

Ano	População elegível	Taxa de incorporação	Novos pacientes	Total que utilizou o tratamento	Pacientes em tratamento simultaneamente
2025	316	10%	32	32	22
2026	318	20%	64	95	50
2027	320	30%	96	191	88
2028	322	40%	129	320	136
2029	324	50%	162	482	194

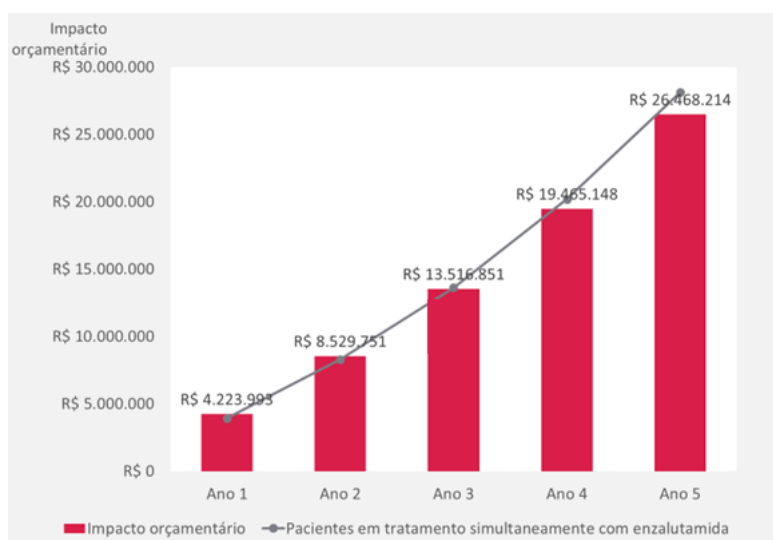
Os pacientes que iniciam o tratamento e não apresentam óbito, descontinuação ou *treatment holiday* são incluídos nos custos de anos subsequentes.

3.1. Resultados com incorporação de enzalutamida

Com a incorporação de enzalutamida, após a consulta com especialistas da área, considerou-se que a taxa de incorporação inicial da tecnologia seria de 10%.

O custo total de tratamento sem a incorporação foi calculado em R\$ 94.107.855, enquanto o custo total com a incorporação foi calculado em R\$ 166.311.813 – impacto orçamentário de R\$ 72 milhões. O impacto orçamentário aumentou de R\$ 4,2 milhões no primeiro ano até R\$ 26 milhões no quinto ano (Figura 1).

Figura 1. Número de pacientes que receberam enzalutamida e impacto orçamentário total.



TPA: terapia de privação androgênica.

Com a taxa de incorporação mais rápida (aumento de share 20%/ano), o impacto orçamentário foi estimado em R\$ 238 milhões, e com a incorporação mais lenta (aumento de share de 5/5%), em R\$ 118 milhões (Tabela 11).

Tabela 11. Custo total com e sem a incorporação de enzalutamida.

Ano após a incorporação	Sem incorporação	Com incorporação	Incorporação mais rápida	Incorporação mais lenta
Ano 1	R\$ 6.844.618	R\$ 11.068.612	R\$ 15.292.605	R\$ 8.956.615
Ano 2	R\$ 11.771.093	R\$ 20.300.844	R\$ 28.830.596	R\$ 14.973.448
Ano 3	R\$ 17.856.338	R\$ 31.373.189	R\$ 44.890.040	R\$ 22.469.154
Ano 4	R\$ 24.945.963	R\$ 44.411.111	R\$ 63.876.260	R\$ 31.278.451
Ano 5	R\$ 32.689.843	R\$ 59.158.057	R\$ 85.626.270	R\$ 41.027.604
Total	R\$ 94.107.855	R\$ 166.311.813	R\$ 238.515.771	R\$ 118.705.271
Impacto orçamentário		R\$ 72.203.958	R\$ 144.407.916	R\$ 24.597.416

TPA: terapia de privação androgênica.

Com a incorporação, foi estimado um aumento de custos com a aquisição de medicamentos (R\$ 59.056.752) e eventos adversos (R\$ 1.014.428), e uma redução de custos com infusão de medicamentos (-R\$ 128.525), monitoramento relacionado ao tratamento (-R\$ 220.204) e monitoramento relacionado ao estado de saúde (-R\$ 34.282) (Tabela 12).

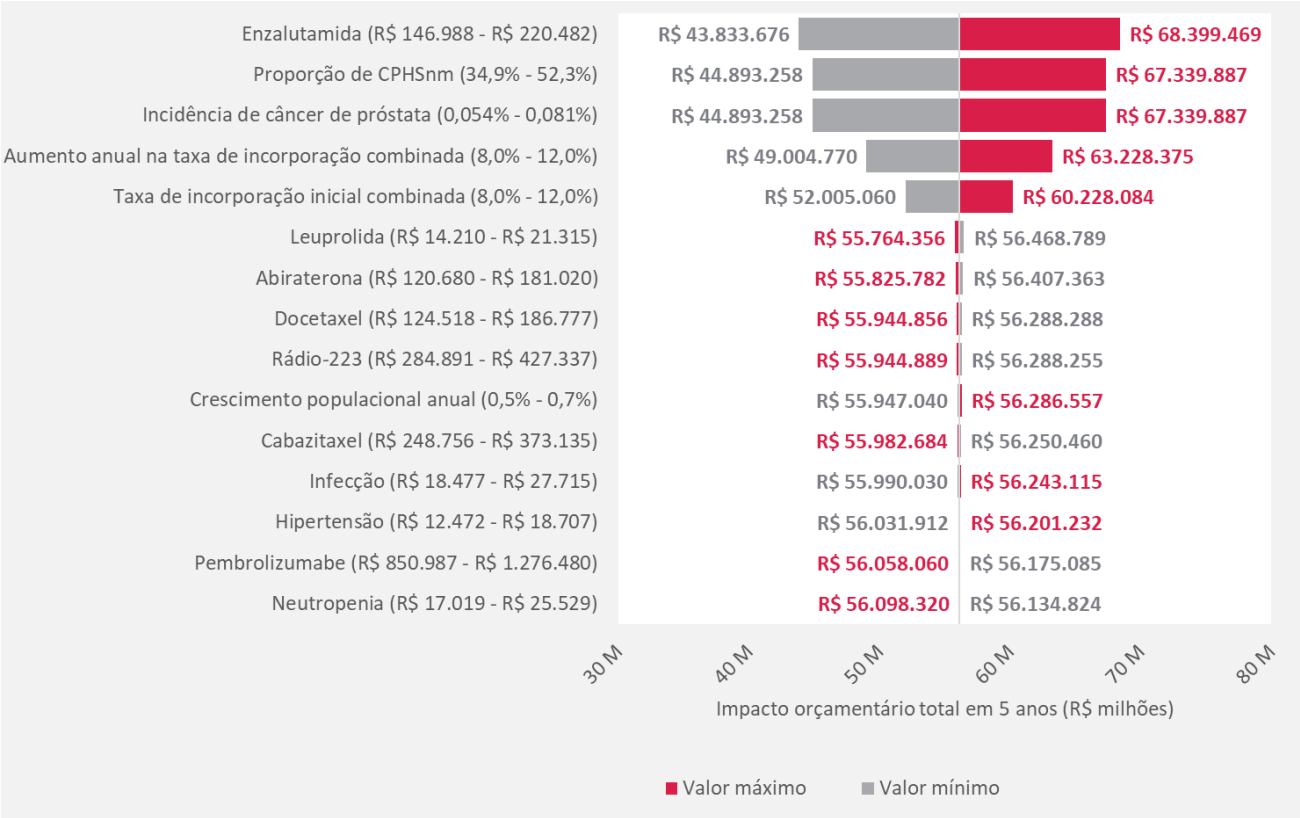
Tabela 12. Custo em cinco anos com e sem a incorporação de enzalutamida + TPA.

Custo	Sem incorporação	Com incorporação	Impacto orçamentário
Aquisição de medicamentos	R\$ 87.755.231	R\$ 159.304.917	R\$ 71.549.685
Infusão de medicamentos	R\$ 1.066.216	R\$ 996.463	-R\$ 69.753
Eventos adversos	R\$ 1.165.558	R\$ 2.145.683	R\$ 980.125
Monitoramento relacionado ao tratamento	R\$ 3.123.024	R\$ 2.932.404	-R\$ 190.619
Monitoramento relacionado ao estado de saúde	R\$ 997.827	R\$ 932.347	-R\$ 65.480
Total	R\$ 94.107.855	R\$ 166.311.813	R\$ 72.203.958

TPA: terapia de privação androgênica.

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

Figura 2. Gráfico de tornado da análise de sensibilidade determinística da incorporação de enzalutamida.



TPA: terapia de privação androgênica; CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não metastático.

4.DISSCUSSÃO SOBRE AS EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS

O impacto orçamentário total foi calculado em R\$ 4,2 milhões no primeiro ano, chegando a R\$ 26 milhões no quinto ano (impacto total de R\$ 72 milhões em cinco anos). O cálculo para a população elegível foi feito com base em informações epidemiológicas e de estudos clínicos brasileiros, sem precisar recorrer a estudos de outros países, o que aumenta a confiança sobre os achados. O mesmo ainda fora validado por meio de outras referências, demonstrando robustez das estimativas e sendo superior à opinião de especialistas.

Alguns fatores contribuem para atenuar o impacto orçamentário trazido com a incorporação do medicamento. Em primeiro lugar, uma proporção elevada de pacientes pode suspender o tratamento quando atingem resposta na 36ª semana, fazendo com que apenas uma média de 8,6% dos pacientes que iniciam com terapia combinada estejam utilizando o mesmo tratamento ao longo do segundo ano. Além disso, o custo de tratamentos subsequentes é muito elevado, sendo em alguns casos até superior à enzalutamida.

De acordo com as bases de dados da ANS, em dezembro de 2023 eram 51.081.018 usuários. Com a incorporação de enzalutamida, com um crescimento de 0,6% ao ano no número de usuários, o custo por usuário aumentaria de R\$ 0,07 no primeiro ano até R\$ 0,45 no quinto ano.

A análise de impacto orçamentário possibilitou a inclusão dos custos de eventos adversos, monitorização e administração dos medicamentos, além dos custos com aquisição dos medicamentos. Assim, foi possível avaliar o impacto financeiro da incorporação da nova intervenção, considerando não apenas os custos diretos do tratamento, mas também os custos pela necessidade de monitoramento relacionado a tratamentos subsequentes e diferentes estados de saúde no seguimento.

Independente do impacto orçamentário total, é importante ressaltar que o medicamento (enzalutamida + TPA) é uma opção terapêutica eficiente, gerando valor para o sistema de saúde por melhorar os desfechos dessa população que possui CPHSnm, uma condição com alto risco de progressão para metástases, o que reduz significativamente a qualidade de vida e aumenta os custos para o sistema de saúde.

REFERÊNCIAS

- [1] National Cancer Institute (NCI). Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER); Cancer stat facts: prostate cancer. 2019. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html> (accessed October 15, 2023).
- [2] Globocan. Estimated number of deaths in 2020, worldwide, all cancers, males, all ages 2020 2020. https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-pie?v=2020&mode=cancer&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=1&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=7&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&half_pie=0&donut=0&population_group_globocan_id (accessed October 15, 2023).
- [3] Globocan. Prostate Cancer fact sheet 2022. <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers> (accessed April 20, 2024).
- [4] National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guideline in oncology: prostate cancer 2023. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf (accessed October 15, 2023).
- [5] Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, et al. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2020;31:1119–34. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.06.011>.
- [6] Cookson MS, Aus G, Burnett AL, Canby-Hagino ED, D'Amico A V., Dmochowski RR, et al. Variation in the Definition of Biochemical Recurrence in Patients Treated for Localized Prostate Cancer: The American Urological Association Prostate Guidelines for Localized Prostate Cancer Update Panel Report and Recommendations for a Standard in the Reporting of Surgical Outcomes. *Journal of Urology* 2007;177:540–5. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.10.097>.
- [7] Vickers AJ, Brewster SF. PSA Velocity and Doubling Time in Diagnosis and Prognosis of Prostate Cancer. *Br J Med Surg Urol* 2012;5:162–8. <https://doi.org/10.1016/j.bjmsu.2011.08.006>.
- [8] Guimarães JLM. Câncer de Próstata Metastático. *Rev Bras Oncologia Clínica* 2007;7–12.

- [9] Logothetis CJ, Lin S-H. Osteoblasts in prostate cancer metastasis to bone. *Nat Rev Cancer* 2005;5:21–8. <https://doi.org/10.1038/nrc1528>.
- [10] Vanagas G, Mickevičienė A, Ulys A. Does quality of life of prostate cancer patients differ by stage and treatment? *Scand J Public Health* 2013;41:58–64. <https://doi.org/10.1177/1403494812467503>.
- [11] Svensson J, Lissbrant IF, Gauffin O, Hjälm-Eriksson M, Kilany S, Fagerlund K, et al. Time spent in hormone-sensitive and castration-resistant disease states in men with advanced prostate cancer, and its health economic impact: registry-based study in Sweden. *Scand J Urol* 2021;55:1–8. <https://doi.org/10.1080/21681805.2020.1851762>.
- [12] Ko GC, Hansen R, Carlson J. Comparing costs and health care resource utilization between nmHSPC and mHSPC patients: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Spec Pharm* 2022;28:287–95. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2022.28.3.287>.
- [13] Vargas Alves RJ, Beck da Silva Etges AP, Tiscoski KA, de Lara LR, de Medeiros Zelmanowicz A, Polanczyk CA. The cost of metastatic prostate cancer using time-driven activity-based costing. *Int J Technol Assess Health Care* 2021;37:e60. <https://doi.org/10.1017/S0266462321000271>.
- [14] Yoshida L. Custo de tratamento do câncer de próstata resistente à castração por meio da aplicação da técnica Delphi no Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *Jornal Brasileiro de Economia Da Saúde* 2019;11:142–52. <https://doi.org/10.21115/JBES.v11.n2.p142-52>.
- [15] Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, et al. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35:3097–104. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.9987>.
- [16] Xie W, Ravi P, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor O, et al. Validation of metastasis-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in localized prostate cancer in the era of docetaxel for castration-resistant prostate cancer. *Annals of Oncology* 2024;35:285–92. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.017>.
- [17] Antonarakis ES, Feng Z, Trock BJ, Humphreys EB, Carducci MA, Partin AW, et al. The natural history of metastatic progression in men with prostate-specific antigen recurrence after radical prostatectomy: long-term follow-up. *BJU Int* 2012;109:32–9. <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2011.10422.x>.

- [18] Abugharib A, Jackson WC, Tumati V, Dess RT, Lee JY, Zhao SG, et al. Very Early Salvage Radiotherapy Improves Distant Metastasis-Free Survival. *Journal of Urology* 2017;197:662–8. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2016.08.106>.
- [19] Wu B, Li SS, Song J, Pericone CD, Behl AS, Dawson NA. Total cost of care for castration-resistant prostate cancer in a commercially insured population and a medicare supplemental insured population. *J Med Econ* 2020;23:54–63. <https://doi.org/10.1080/13696998.2019.1678171>.
- [20] Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Pieczonka CM, Tutrone RF, et al. Enzalutamide and Quality of Life in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *NEJM Evidence* 2023;2. <https://doi.org/10.1056/EVIDoa2300251>.
- [21] Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2023;389:1453–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2303974>.
- [22] Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2023.
- [23] Corn PG, Heath EI, Zurita A, Ramesh N, Xiao L, Sei E, et al. Cabazitaxel plus carboplatin for the treatment of men with metastatic castration-resistant prostate cancers: a randomised, open-label, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1432–43. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30408-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30408-5).
- [24] ANVISA. Cabazitaxel: Bula do Medicamento n.d.
- [25] ANVISA. Cloreto de Rádio 223a: Bula do Medicamento. n.d.
- [26] ANVISA. Docetaxel: Bula do Medicamento n.d.
- [27] ANVISA. Relugolix: Bula do Medicamento. n.d.
- [28] Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Disponíveis D-TISS 2023. <https://www.gov.br/ans/pt-br/acesso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor> (accessed March 26, 2023).
- [29] Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de medicamentos 2024. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> (accessed January 21, 2024).

- [30] Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ): Ministério da Fazenda. Convênio ICMS 162/94 2023. https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162_94 (accessed April 13, 2023).
- [31] Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2023.
- [32] NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2023 Prostate Cancer. . 2023.
- [33] Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira 2024. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> (accessed February 1, 2024).
- [34] Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet 2024. http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def (accessed January 21, 2024).
- [35] Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 n.d. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> (accessed February 6, 2023).
- [36] Braga SFM, Silva RP da, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2021;24. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210006>.
- [37] Luz M de A, Soler R, Gonçalves SC. Perfil de Recidiva Bioquímica do Câncer de Próstata no Brasil Análise de Mundo Real. XIV Congresso Internacional de Uro-Oncologia 2023.
- [38] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Análise de Impacto Orçamentário. 2014.

