

**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**

---

**AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE**

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

MA-MM-16667 - 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

**Adriano Pedroso Marques**

Astellas Farma Brasil

**Thais Emy Ushikusa Hidalgo**

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

**CONFIDENCIAL**

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

## SUMÁRIO

---

SUMÁRIO.....	3
LISTA DE TABELAS.....	3
LISTA DE FIGURAS.....	4
LISTA DE ANEXOS .....	4
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	5
Resumo Executivo .....	<b>Erro! Indicador não definido.</b>
1. Objetivo.....	10
2. Métodos .....	10
2.1. Principais características do modelo.....	11
2.1.1 População .....	11
2.1.2 Perspectiva .....	11
2.1.3 Intervenções.....	11
2.1.4 Comparadores.....	11
2.1.5 Horizonte temporal .....	11
2.1.6 Desfechos .....	11
2.1.7 Desenho do modelo .....	12
2.1.8 Estados de saúde.....	12
2.1.9 Taxa de desconto .....	13
2.1.10 Limiar de custo-efetividade incremental .....	13
2.2. Validação do modelo.....	13
2.3. Inputs clínicos.....	15
2.3.1 Probabilidades de transição .....	15
2.3.2 Duração do tratamento.....	15
2.3.3 Análise de sobrevivência para enzalutamida e outros comparadores baseada no estudo EMBARK.....	17
2.4. Qualidade de vida.....	19
2.5. Custos .....	21
2.5.1 Custos e utilização de recursos .....	21
2.5.2 Posologia .....	21
2.5.3 Custos de medicamentos .....	22
2.5.4 Frequência de utilização de recursos em saúde .....	22
2.5.5 Custo de utilização de recursos em saúde .....	24
2.5.6 Eventos adversos (EAs).....	24
2.6. Análises de sensibilidade.....	25
3. Resultados .....	26
3.1. Análise de sensibilidade utilizando preços de medicamentos PF 18% .....	27
3.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística .....	27
3.3. Resultados da análise de sensibilidade determinística.....	28
4. Discussão sobre a avaliação econômica em saúde .....	29
Referências.....	30

## LISTA DE TABELAS

---

Tabela 1. Características do modelo de custo-efetividade.....	10
Tabela 2. Incorporações recentes de medicamentos para tratamento de câncer de próstata no Rol da ANS. ....	13
Tabela 3. Síntese dos tópicos cobertos na validação clínica do modelo. ....	14

### CONFIDENCIAL

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

Tabela 4. Mediana da duração de tratamento de primeira linha observada no estudo EMBARK.	15
Tabela 5. Mediana da duração de tratamentos subsequentes.....	16
Tabela 6. Ajuste para cada distribuição paramétrica.....	18
Tabela 7. Desutilidades associadas a eventos adversos. ....	20
Tabela 8. Via de aplicação, dose e custo de medicamentos. ....	21
Tabela 9. Frequência de utilização de recursos para monitoramento do tratamento (por ano).	23
Tabela 10. Frequência de utilização de recursos relacionada ao estado de saúde. ....	23
Tabela 11. Custos unitários relacionados ao monitoramento calculados utilizando a Classificação Brasileira de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2023. ....	24
Tabela 12. Frequência de eventos adversos grau 3-4 utilizada no modelo (%). ....	25
Tabela 13. Custo de eventos adversos utilizado no modelo. ....	25
Tabela 14. Principais resultados observados no modelo (com taxa de desconto aplicado). ....	26

## LISTA DE FIGURAS

---

Figura 1. Desenho do modelo Semi-Markov.....	12
Figura 2. Pacientes em tratamento com enzalutamida + TPA, enzalutamida monoterapia e TPA monoterapia no modelo Semi-Markov.....	16
Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global observadas no estudo EMBARK. ....	18
Figura 4. Sobrevida no modelo Semi-Markov. ....	19
Figura 5. Plano de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística (enzalutamida + TPA vs. TPA monoterapia). ....	27
Figura 6. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade. ....	28
Figura 7. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística. ....	28

## LISTA DE ANEXOS

---

Anexo 1. Parametrização de sobrevida global com enzalutamida + TPA (A), enzalutamida monoterapia (B) e TPA monoterapia (C).....	37
---	----

---

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIações

---

Sigla	Significado
ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AIC	Critério de Informação de Akaike
ANS	Agência Nacional de Saúde Suplementar
ASP	Análise de sensibilidade probabilística
AVAQs	Anos de vida ajustados pela qualidade
AVGs	Anos de vida ganhos
BIC	Critério de Informação Bayesiano
CBHPM	Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos
CID-10	Classificação internacional de doenças versão 10
CMED	Câmara de Regulação de Medicamentos
CPHSm	Câncer de próstata hormônio-sensível metastático
CPHSnm	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
EQ-5D	EuroQol-5D
HR	<i>Hazard ratio</i>
HRR	Reparo homólogo de recombinação
MSI-H	Instabilidade de microssatélites alta
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellency</i>
PD	Progressão da doença
PF	Preço de fábrica
PIB	Produto Interno Bruto
PSA	Antígeno prostático específico
AVAQ	Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)
RBQ	Recidiva bioquímica
RCEI	Razão de custo-efetividade incremental
RCUI	Razão de custo utilidade incremental
SG	Sobrevida global
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<sup>i,ii</sup> 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 <sup>i,ii</sup> , braço enzalutamida + TPA (terapia de privação androgênica) versus placebo + TPA  (ressubmissão de indicação)	CPHSm, alto risco de recorrência bioquímica	No braço enzalutamida e TPA, com <b>acompanhamento de 94 meses</b> (mediana não fora alcançada). <sup>ii</sup>  Nos meses 50, 96 e 120: cerca de 90, 80% e 70% vivos, respectivamente. <sup>ii</sup>  HR com dados imaturos <sup>i</sup> : 0,589 (IC95% 0,38 a 0,9).  <b>HR com dados maduros<sup>ii</sup>: 0,597 (IC95% 0,44 a 0,8).</b>
ARCHES <sup>iii</sup> , enzalutamida + TPA versus placebo + TPA	CPHSm, incorporado no rol da ANS	Nos meses 24, 36 e 48: 86%, 78% e 71% estavam vivos, respectivamente. <sup>iii</sup> HR: 0,63 (IC95% 0,53 a 0,81).
<b>Legendas:</b> CPHSnm (câncer de próstata hormônio sensível não metastático), CPHSm (câncer de próstata hormônio sensível metastático), CPRCnm (câncer de próstata resistente à castração não metastático).		
<b>Referências:</b> [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 os custos e benefícios da incorporação **de enzalutamida em combinação com terapia de privação androgênica** para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica de alto risco sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar.

# 2.MÉTODOS

A Tabela 1 descreve das principais características e premissas do modelo de custo-efetividade.

**Tabela 1. Características do modelo de custo-efetividade.**

Característica	Descrição
Tipo de avaliação econômica	Análise de custo-utilidade
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar
Resultados	AVG AVAQ
Horizonte temporal	30 anos
Taxa de desconto	5% ao ano
Tipo de modelo	Modelo do tipo Semi-Markov
Duração do ciclo	1 mês
População	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco
Tratamento	Conforme o estudo EMBARK: Enzalutamida + TPA Enzalutamida monoterapia (não foi considerada pois não é o foco da submissão)
Comparador	TPA
Principais fontes de dados	Lista de Medicamentos da CMED Bula dos medicamentos para informações sobre posologia e via de administração CBHPM para custos de exames e procedimentos Padrão TISS para custos de hospitalizações relacionadas a eventos adversos Estudo EMBARK para dados sobre a efetividade de enzalutamida e duração do tratamento Estudo EMBARK e outros ensaios clínicos com enzalutamida para estimativa de utilidade em diferentes estados de saúde

Característica	Descrição
Incerteza	Análise de sensibilidade determinística
	Análise de sensibilidade probabilística

AVG: anos de vida ganhos; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; TPA: terapia de privação androgênica; CMED: Câmara de Regulação de Medicamentos; CBHPM: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos; TISS: Troca de Informação de Saúde Suplementar.

## 2.1. Principais características do modelo

### 2.1.1 População

A população de interesse são homens adultos com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco de desenvolver doença metastática e/ou resistência à castração [22]. A população é composta por pacientes submetidos a tratamento local curativo, depois de esgotadas todas as opções ou inelegibilidade à terapia local, sem terapia hormonal prévia a menos que administrada como terapia neoadjuvante/adjuvante para tratar câncer de próstata com duração  $\leq 36$  meses ou como dose única ou curso curto ( $\leq 6$  meses) de terapia hormonal para PSA em ascensão, mas não nos últimos 9 meses; e sem quimioterapia citotóxica prévia ou terapia biológica sistêmica para câncer de próstata, incluindo imunoterapia. A média de idade da população foi considerada 63,1 anos, de acordo com a literatura médica brasileira sobre o CPHSnm [23].

### 2.1.2 Perspectiva

Sistema de Saúde Suplementar.

### 2.1.3 Intervenções

Conforme o estudo EMBARK: enzalutamida + terapia de privação androgênica (TPA). A enzalutamida em monoterapia não faz parte da presente submissão.

### 2.1.4 Comparadores

Castração química com TPA.

### 2.1.5 Horizonte temporal

Trinta anos após a incorporação de enzalutamida.

### 2.1.6 Desfechos

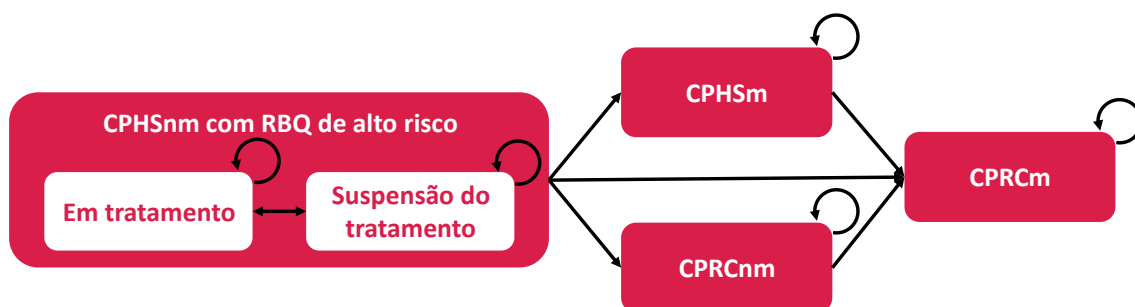
Anos de vida ganhos (AVGs), anos de vida ajustados por qualidade (AVAQs), custo incremental, razão de custo-efetividade incremental (RCEI – custo incremental/AVG incremental), razão de custo utilidade incremental (RCUI – custo incremental/AVAQ incremental).

### 2.1.7 Desenho do modelo

Com base no tipo de informações disponíveis e na potencial mudança no risco de eventos com o passar do tempo, considerou-se que os tipos de modelo compatíveis com a presente análise seriam Semi-Markov e Sobrevida Particionada. O modelo utilizado foi do tipo Semi-Markov, que é mais comumente utilizado neste tipo de submissão [24–26]. As principais transições do modelo foram informadas por curvas de sobrevivência, e determinados estados de saúde foram informados por probabilidades fixas de transição. Em linha com a revisão realizada, uma abordagem de Markov com taxas de mortalidade dependentes do tempo no estado de saúde CPHSnm foi considerada a técnica mais apropriada para a modelagem do estudo atual.

Nas fases iniciais da doença, onde a extrapolação para além do período do ensaio clínico e múltiplas linhas de tratamento se tornam importantes e são modelados vários estados de saúde, uma abordagem de sobrevida particionada não é ideal. Além disso, o presente modelo necessitou da inclusão de sobrevida global (SG) de diferentes fontes para informar a mortalidade associada a diversos estados de saúde, o que não é possível no modelo de sobrevida particionada. Na sobrevida particionada, as transições para morte de estados de saúde subsequentes seriam informadas por probabilidades de transição fixas obtidas por ensaios clínicos relevantes. Assim, como descrito na Figura 1, uma abordagem Semi-Markov foi utilizada nesse modelo, sendo considerada mais apropriada para uma indicação oncológica em estágio inicial.

**Figura 1. Desenho do modelo Semi-Markov.**



RBQ: recidiva bioquímica; CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não-metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático.

### 2.1.8 Estados de saúde

Foram inclusos cinco estados de saúde no modelo: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) de alto risco, câncer de próstata hormônio-sensível metastático (CPHSm), câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm), câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e morte. O estado CPHSnm foi a entrada no modelo.

Adicionalmente, o modelo considerou o estado de saúde adicional dentro do CPHSnm chamado “Suspensão do Tratamento”, que representa os pacientes que permanecem sem tratamento após a terapia inicial de sucesso até eles precisarem voltar ao tratamento inicial, progredirem ou evoluírem ao óbito.

2.1.9 Taxa de desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto de 5% ao ano.

2.1.10 Limiar de custo-efetividade incremental

Não existe limiar de custo-efetividade explícito estabelecido para a Saúde Suplementar do Brasil [25]. Conforme demonstrado no Fluxograma da Linha de Cuidado, para fins de discussão, se um paciente evolui para fases metastáticas, é previsto um RCUI alto, superior a R\$ 300.000/AVAQ) (Tabela 2). Devido a chance de manter o paciente em estadiamento precoce na linha de cuidado (sem metástases) com o uso de enzalutamida combinada a TPA, a análise apresentada nesse documento visa alertar a ANS sobre o limiar de custo-efetividade implícito, com base em incorporações anteriores.

*Limiares de custo-efetividade implícitos definidos por pesquisadores nacionais e internacionais: Soares PC, Novaes HMD. Cost-effectiveness thresholds and the Brazilian Unified National Health System. Cad Saude Publica. 2017 May 18;33(4):e00040717. Eichler et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? Value Health 2004; 7:518-28.*

Tabela 2. Incorporações recentes de medicamentos para tratamento de câncer de próstata no Rol da ANS.

Substância	Indicação	Ganho de AVAQ	RCUI (custo/AVAQ)	Ano	Fonte
Darolutamida	CPRCnm	0,94	R\$ 502.229	2022	[26]
Darolutamida	CPHSm	1,32	R\$ 366.497	2023	[24]
Apalutamida	CPHSm	1,70	R\$ 429.143	2022	[25]

ANS: Agência Nacional de Saúde Suplementar; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não-metastático; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático.

2.2. Validação do modelo

O modelo foi submetido a uma validação médica externa para validar a estrutura e inputs clínicos entre agosto e setembro de 2023.

**Tabela 3. Síntese dos tópicos cobertos na validação clínica do modelo.**

Tópico	Síntese da validação clínica
Estrutura do modelo e definição dos estados de saúde	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os clínicos concordaram com a estrutura do modelo e com os estados de saúde inclusos.</li> </ul>
Seleção das curvas para sobrevida global	<ul style="list-style-type: none"> <li>De acordo com todos os quatro clínicos, para Enzalutamida + TPA, a extrapolação usando a regressão log-logística representou o cenário 'mais provável' em termos de plausibilidade clínica. Além disso, para essa decisão também foi utilizado o critério AIC e BIC, conforme discutido no item 2.3.3.</li> <li>Para TPA monoterapia, o modelo gama generalizado possui melhor capacidade de extrapolação, baseado em critérios clínicos e estatísticos.</li> </ul>
Comparação da sobrevida global observada no EMBARK e a mortalidade	<ul style="list-style-type: none"> <li>Três dos quatro clínicos mencionaram que pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco bem controlado no ensaio EMBARK provavelmente eram mais saudáveis do que a população geral inicialmente, dado o fato de que o ensaio EMBARK exigia que os pacientes tivessem uma expectativa de vida de pelo menos um ano e fossem capazes de receber terapia ativa, representando assim uma população que pode se beneficiar e gerenciar o tratamento. No entanto, o risco de mortalidade cardiovascular e mortalidade geral aumenta com o tempo para o nível da população geral por causa do tratamento do câncer de próstata.</li> <li>Nos primeiros 7,2 anos (para o braço Enzalutamida + TPA) e 5,8 anos (para o braço TPA) de acompanhamento do ensaio, a sobrevivência dos pacientes do estudo EMBARK estava acima da sobrevivência da população geral dos Estados Unidos. Dois dos quatro clínicos sugeriram que os pacientes provavelmente retornariam à mortalidade geral por todas as causas em 10 anos, enquanto um clínico sugeriu que retornassem à mortalidade geral por todas as causas em 5 anos.*</li> </ul>
Tratamentos subsequentes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Todos os clínicos concordaram que os pacientes recebendo Enzalutamida como primeira linha de tratamento dificilmente receberiam um agente com o mesmo mecanismo de ação, como Apalutamida ou Darolutamida, nas linhas subsequentes de tratamento.</li> <li>Os clínicos também mencionaram que pacientes que estão em TPA e progridem para estados de saúde subsequentes recebem Inibidores do Receptor de Andrógeno na maioria dos casos (~ 90%), em comparação com a quimioterapia.</li> </ul>

\*Embora o painel tenha apontado essa possibilidade de incluir a mortalidade geral apenas a partir de 10 anos, o presente modelo é mais conservador, aplicando a mortalidade da população geral desde o início.

## 2.3. Inputs clínicos

### 2.3.1 Probabilidades de transição

Todos os pacientes entram no modelo no estado de saúde CPHSnm, e podem permanecer nesse estado ou progredir para os outros estados. Para calcular as probabilidades de transição, foram utilizados dados do estudo EMBARK.

Como inputs adicionais para modelar a progressão de pacientes através da doença após a primeira progressão, dados de outros estudos foram incorporados ao modelo. Especificamente, para o estado CPRCnm, as transições foram obtidas do estudo PROSPER [27], e para o estado CPHSm, utilizou-se o estudo ARCHES [28].

### 2.3.2 Duração do tratamento

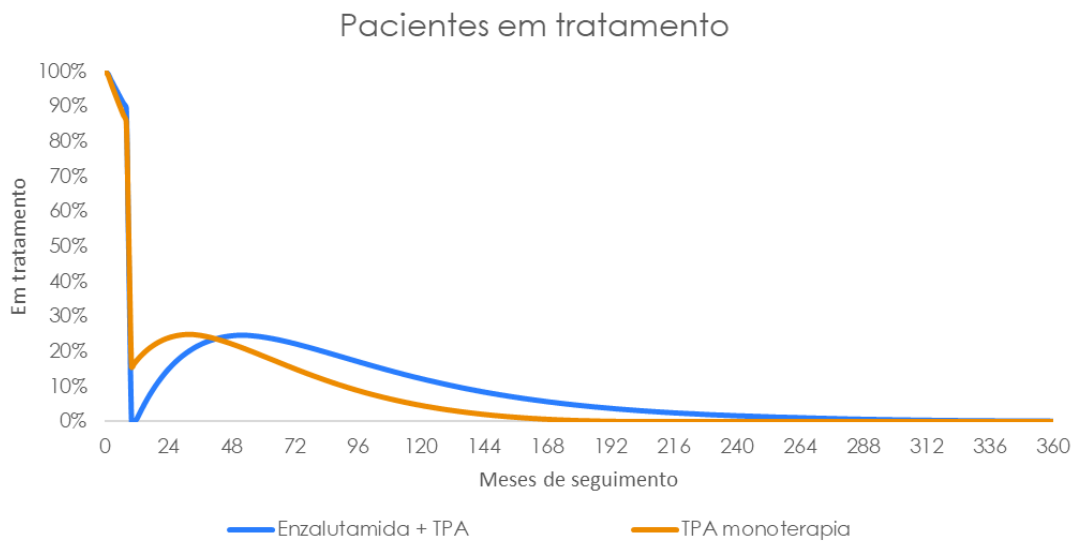
Para informar o modelo Semi-Markov, foi definido o tempo em que os pacientes permanecem em cada linha de tratamento antes de progredir para outro tratamento, excluindo o tempo que permanece em “suspensão do tratamento”. O tempo em “suspensão do tratamento” é estimado com base na duração mediana da suspensão do tratamento no estudo EMBARK. A proporção de pacientes em “suspensão do tratamento” também foi definida a partir do observado no estudo EMBARK, ocorrendo no início do ciclo 9. Após, os pacientes retornaram ao tratamento nos ciclos seguintes conforme uma probabilidade de transição fixa estimada com base na duração da suspensão do tratamento. O modelo usa a duração mediana do tratamento do estudo EMBARK para informar a duração do tratamento para pacientes com CPHSnm com enzalutamida + TPA, monoterapia com enzalutamida e TPA. Quando a suspensão do tratamento é aplicada à análise, a duração do tratamento restante é considerada a “duração do tratamento modificada” (Tabela 4). O tempo de tratamento utilizado no modelo Semi-Markov pode ser visualizado na Figura 2.

**Tabela 4. Mediana da duração de tratamento de primeira linha observada no estudo EMBARK.**

Tratamento de primeira linha	Mediana da duração do tratamento (meses)	Duração do tratamento modificada, aplicando a suspensão do tratamento (meses)
Enzalutamida + TPA	80,1	44,3
TPA monoterapia	55,8	40,7

TPA: terapia de privação androgênica.

**Figura 2. Pacientes em tratamento com enzalutamida + TPA e TPA monoterapia no modelo Semi-Markov.**



TPA: terapia de privação androgênica.

Para as linhas subsequentes de tratamento, o tempo até a progressão/descontinuação do tratamento utilizado na análise do caso base é baseado nas durações medianas de tratamento e/ou número de ciclos de tratamento (por exemplo, para quimioterapia) observados em ensaios clínicos decisivos (por exemplo, ARCHES, PROSPER e PREVAIL), bem como obtidos de estudos publicados (Tabela 5).

**Tabela 5. Mediana da duração de tratamentos subsequentes.**

Estado de saúde	Linha de tratamento subsequente	Mediana de duração do tratamento (meses)	Fonte
CPHSm	Enzalutamida + TPA	40,2	ARCHES [28]
	TPA monoterapia	13,8	ARCHES [28]
	Hormonioterapia de 1ª geração + TPA	13,8	Premissa de ser o mesmo que monoterapia
	Apalutamida + TPA	54,9	NCT01715285 [29]
	Darolutamida + docetaxel + TPA	41,0	Smith et al. 2022 [30]
	Abiraterona + TPA	33,0	Estudo LATITUDE (citado por Ramamurthy 2020) [31]
	Docetaxel + TPA	26,2	Groot et al. 2021 [32]
CPRCnm	Enzalutamida + TPA	33,9	PROSPER [27]
	TPA monoterapia	14,2	PROSPER [27]



Estado de saúde	Linha de tratamento subsequente	Mediana de duração do tratamento (meses)	Fonte
CPRCm	Hormonioterapia de 1ª geração + TPA	14,2	Assumido como mesmo tempo de duração que monoterapia
	Apalutamida + TPA	31,4	Small et al. 2019 [33]
	Darolutamida + TPA	40,4	Fizazi et al. 2019 [34]
	Abiraterona + TPA	22,1	Ryan et al. 2018 [35]
	Enzalutamida + TPA	17,7	PREVAIL [36]
	TPA monoterapia	4,6	PREVAIL [36]
	Hormonioterapia de 1ª geração + TPA	4,6	Assumido como mesmo tempo de duração que monoterapia
	Abiraterona + TPA	13,8	Ryan et al. 2015 [37]
	Docetaxel + TPA	6,6	Tannock 2004 [38]
	Cisplatina + TPA	6,0	Buonerba 2011 [39]
	Carboplatina + TPA	7,3	Corn 2019 [40]
	Rádio-223 + TPA	5,5	XOFIGO PI [41]
	Cabazitaxel + TPA	1,8	Chaya et al. 2020 [42]
	Pembrolizumabe + TPA	8,5	Yu et al. 2022 [43]

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

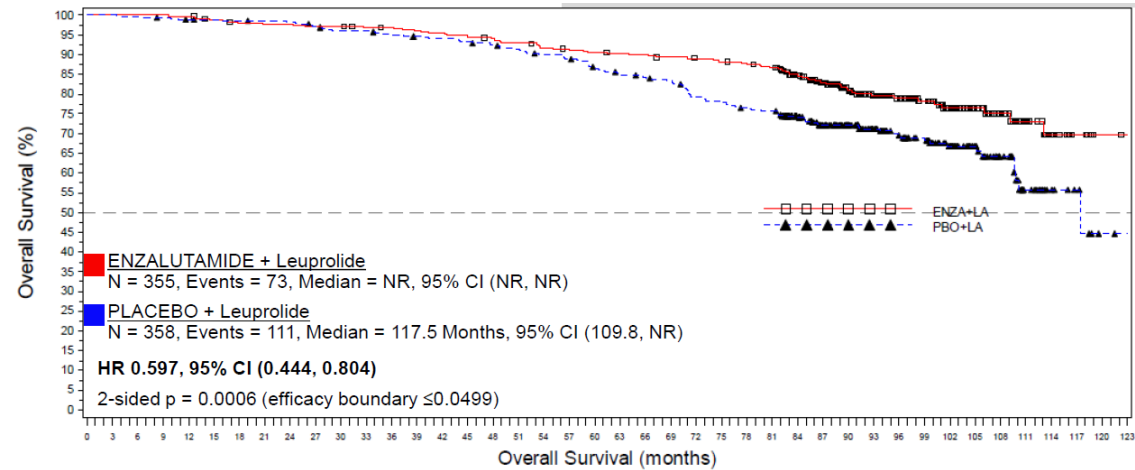
### 2.3.3 Análise de sobrevivência para enzalutamida e outros comparadores baseada no estudo EMBARK

As funções de sobrevivência para pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco foram derivadas de dados a nível de pacientes do estudo EMBARK. Para cálculo de risco de óbito, utilizou-se técnicas de extrapolação incluindo uma variedade de funções paramétricas (Exponencial, Weibull, Gompertz, Log-normal e gama generalizada). A escolha das distribuições mais apropriadas foi realizada baseada no seguinte processo:

- Avaliação visual do ajuste da curva paramétrica à curva de Kaplan-Meier;
- Avaliação do ajuste estatístico (medida utilizando o Critério de Informação de Akaike [AIC] e Critério de Informação Bayesiano [BIC]);
- Avaliação da plausibilidade clínica da extrapolação de longo prazo.

A Figura 3 demonstra as curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global observadas no estudo EMBARK, enquanto o Anexo 1 apresenta as curvas paramétricas ajustadas para a sobrevida global observada.

**Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier de sobrevida global observadas no estudo EMBARK.**



TPA: terapia de privação androgênica.

Como se pode observar no Anexo 1, todas as distribuições apresentam bom ajuste à curva de Kaplan-Meier, com exceção das curvas Gompertz e gama-generalizadas, que não capturam os últimos meses de sobrevida. De acordo com o processo de seleção de curvas previamente apresentado, as curvas de Weibull e Log-logística com enzalutamida + TPA, e log-logística e log-normal para TPA monoterapia, parecem ter melhor ajuste (Tabela 6 e Anexo 1).

**Conforme a opinião de especialistas (Tabela 3 e Anexo 1), a distribuição de log-logística foi considerada mais plausível para extrapolação de longo prazo para enzalutamida + TPA. Para TPA monoterapia a extrapolação feita por regressão gama generalizada foi a mais adequada. (Maiores detalhes no Anexo 1).**

**Tabela 6. Ajuste para cada distribuição paramétrica.**

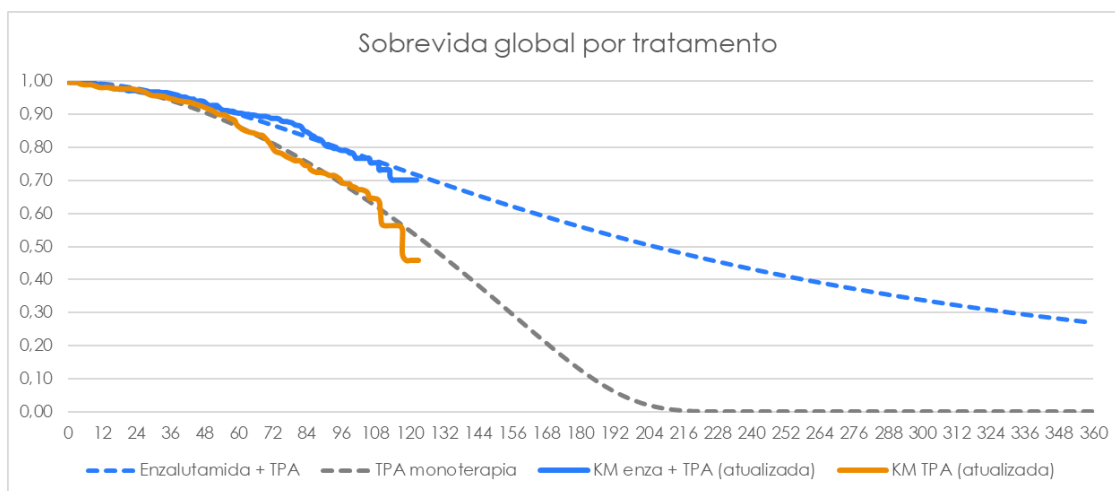
Tratamento	Distribuição	AIC	BIC	Soma (AIC + BIC)	Ranking
Enzalutamida + TPA	Exponencial	1032,32	1036,19	2068,51	4
	Weibull	1015,52	1023,27	2038,79	2
	Gompertz	1010,41	1018,16	2028,57	1
	Log-logístico	1028,70	1036,45	2065,15	Escolhido
	Log-Normal	1017,21	1024,95	2042,16	2
	Gama generalizada	1016,00	1027,62	2043,62	3

Tratamento	Distribuição	AIC	BIC	Soma (AIC + BIC)	Ranking
TPA monoterapia	Exponencial	1444,28	1448,17	2892,45	5
	Weibull	1405,58	1413,34	2818,92	2
	Gompertz	1402,62	1410,38	2813,00	1
	Log-logístico	1425,96	1433,72	2859,68	4
	Log-Normal	1408,16	1415,92	2824,08	3
	Gama generalizada	1405,83	1417,48	2823,31	Escolhido

\*Quando a diferença da soma de AIC e BIC é menor do que 2 unidades, as distribuições são consideradas equivalentes em ranking. TPA: terapia de privação androgênica; AIC: critério de informação de Akaike; BIC: critério de informação Bayesiano; ND: não disponível.

A sobrevida resultante aplicada no modelo de Markov pode ser visualizada na Figura 4.

**Figura 4. Sobrevida no modelo Semi-Markov.**



TPA: terapia de privação androgênica.

## 2.4. Qualidade de vida

A qualidade de vida de cada estado de saúde foi calculada utilizando dados de utilidade do EuroQoL-5D (EQ-5D) coletadas nos ensaios clínicos com enzalutamida. Uma vez que o estudo EMBARK estudou uma fase precoce da doença e devido à eficácia do tratamento, poucos pacientes progrediram para fases mais avançadas, a qualidade de vida nas fases mais avançadas foi calculada com base em dados de utilidade de outros estudos que investigaram a efetividade de enzalutamida em fases mais avançadas. Para cada estado de saúde, o modelo aplicou o mesmo valor de utilidade para todos os braços de tratamento medicamentoso. Com relação à utilidade no período final da vida, o modelo utilizou esse parâmetro para a qualidade de vida de pacientes nos últimos 3 meses de vida, tendo como fonte o estudo ARCHES.

**CONFIDENCIAL**

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

Estado de saúde	Utilidade	Fonte
CPHSnm em RBQ de alto risco (em tratamento)	0,8820	EMBARK [21]
CPHSnm em RBQ de alto risco (em suspensão de tratamento)	0,9080	EMBARK [21]
CPHSm	0,8165	ARCHES [44]
CPRCnm	0,8518	PROSPER CSR [45]
CPRCm	0,7055	Média de ARCHES e AFFIRM [44]
CPRCm – PD1*	0,7231	ARCHES [44]
CPRCm – PD2*	0,7055	Média de ARCHES e AFFIRM
CPRCm – PD3*	0,6880	AFFIRM [46]
Fim de vida	0,4566	ARCHES [44]

\*Subdivisão em PD1, PD2 e PD3 não utilizada. RBQ: recidiva bioquímica; CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não-metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático; PD: progressão da doença.

Adicionalmente, o modelo inclui desutilidades relacionadas a eventos adversos (EAs) em combinação com a duração dos EAs para contabilizar o impacto dos EAs na qualidade de vida, conforme apresentado na Tabela 7.

**Tabela 7. Desutilidades associadas a eventos adversos.**

Evento adverso	Desutilidade	Duração (dias)	Fonte
Anemia	0,1190	10,50	Swinburn et al. 2020 [47]
Fadiga	0,1310	91,25	Lloyd et al. 2006 [48], Nafees et al. 2008 [49], Swinburn et al. 2020 [47]
Hipertensão	0,1530	10,50	Swinburn et al. 2020 [47]
Infecção	0,0897	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Leucopenia	0,0897	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Linfopenia	0,0897	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Neutropenia	0,0897	10,50	Nafees et al. 2008 [49]

Evento adverso	Desutilidade	Duração (dias)	Fonte
Rash	0,0600	10,50	Nafees et al. 2008 [49]
Trombocitopenia	0,0897	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Evento esquelético sintomático	0,0600	14,00	Matza et al. 2014 [50]

## 2.5. Custos

### 2.5.1 Custos e utilização de recursos

Os custos incluíram a aquisição de medicamentos, administração de medicamentos com necessidade de infusão, eventos adversos, custo de monitorização do tratamento com os medicamentos, e custos de monitorização relacionados ao estado de saúde.

### 2.5.2 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 [51] (Tabela 8).

**Tabela 8. 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)
Enzalutamida*	Oral	R\$ 3,14	160	365,25	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Leuprorrelina*	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
Apalutamida*	Oral	R\$ 2,10	240	365,25	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Darolutamida*	Oral	R\$ 0,42	600	730,5	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Abiraterona*	Oral	R\$ 0,41	1000	365,25	R\$ 150.850	R\$ 0,00
Carboplatina*	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

Medicamento	Uso	Preço por mg	mg por dose	Doses por ano	Custo de aquisição (por ano)	Custo de infusão (por ano)
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%.

### 2.5.3 Custos de medicamentos

Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da Lista da CMED divulgada em agosto de 2025 [52], adotando-se o Preço de Fábrica com 18% de impostos (PF 18%) para os medicamentos. É importante mencionar que esse não é o preço legalmente estabelecido no Brasil, uma vez que alguns medicamentos possui isenção de impostos [53] e deveriam ser analisados como PF0%.<sup>1</sup> Os medicamentos com “\*” na tabela anterior 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 Brasil [53].

A partir da CMED, calculou-se o custo por mg de cada medicamento (Tabela 8). O custo de infusão correspondeu ao custo de terapia oncológica com aplicação intravenosa do CBHPM (R\$ 97,50) [54].

### 2.5.4 Frequência de utilização de recursos em saúde

A frequência de utilização de recursos em saúde foi dividida em recursos para monitorização do tratamento e recursos para monitorização da doença. Na monitorização relacionada aos

---

<sup>1</sup> O preço praticado de enzalutamida e de outros tratamentos antineoplásicos é definido por tabela CMED PF18%. No entanto, essa estimativa é incorreta dado que 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).

medicamentos, foi obtida a partir da bula dos medicamentos a recomendação de exames de monitorização, sendo utilizada a referência de Hussain 2022 para os medicamentos carboplatina e cisplatina [55] (Tabela 9).

**Tabela 9. Frequência de utilização de recursos para monitoramento do tratamento (por ano).**

Procedimento	Consulta médica	ECG	Perfil lipídico	Hemograma	Eletrolitos	Função hepática	Função renal	ACTH	Glicemia	Testosterona sérica	Função tireoideana
Enzalutamida	4	0	0	0	4	0	0	0	0	0	0
Observação + TPA	4	2	0	0	0	0	0	0	4	4	0
Degarelix	4	2	0	3	6	0	0	0	0	4	0
Apalutamida	4	0	2	0	0	0	0	0	4	0	0
Darolutamida	4	0	0	0	0	4	0	0	0	0	0
Abiraterona	4	0	0	0	4	15	0	4	4	0	0
Carboplatina	17	0	0	17	17	17	17	0	0	0	0
Cisplatina	17	0	0	17	17	17	17	0	0	0	0
Cabazitaxel	17	0	0	17	17	17	17	0	0	0	0
Docetaxel	17	0	0	17	17	17	17	0	0	0	0
Pembrolizumabe	17	0	0	17	0	17	17	4	0	0	4
Rádio-223	6	0	0	6	0	0	0	0	0	0	0

TPA: terapia de privação androgênica; ECG: eletrocardiograma; ACTH: hormônio adrenocorticotrófico.

Na monitorização relacionada à doença, utilizou-se primariamente as diretrizes do NCCN, com suporte da literatura médica [51,56,57] (Tabela 10).

**Tabela 10. Frequência de utilização de recursos relacionada ao estado de saúde.**

Procedimento	CPHSnm	CPHSm	CPRCnm	CPRCm
Exames de rotina (por ano)				
Cintilografia óssea	0	1	0	1
PSA	4	4	4	4
Exames na mudança de estado de saúde				
Tomografia de abdome e pelve com contraste	0	2	2	2
Biópsia	0	1	0	1
Teste para mutações dMMR/MSI-H	0	1	0	1

**CONFIDENCIAL**

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

Procedimento	CPHSnm	CPHSm	CPRCnm	CPRCm
Teste para mutações HRR	0	1	0	1

dMMR: deficiência em reparo de *mismatch*; MSI-H: instabilidade de microssatélites alta; HRR: reparo homólogo de recombinação; PSA: antígeno prostático específico; CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não-metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático.

### 2.5.5 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 [58].

**Tabela 11. 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
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.

### 2.5.6 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 12).



**Tabela 12. 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: [21,40,59–62].

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 13) [63].

**Tabela 13. 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
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.

## 2.6. Análises de sensibilidade

O modelo também inclui análises de sensibilidade probabilística e determinística. Na análise de sensibilidade probabilística, foram realizadas 1.000 simulações de Monte Carlo, cada uma

variando os parâmetros de acordo com o seu erro padrão e sua distribuição. A variação de cada parâmetro foi obtida através do intervalo de confiança dos estudos de origem. Quando o erro padrão era indisponível ou no caso de estimativas de custo, considerou-se uma variação de  $\pm 25\%$  do valor central da estimativa, seguindo as recomendações da Diretriz Metodológica de Avaliação Econômica do Ministério da Saúde [64]. Os parâmetros calculados a partir de distribuições paramétricas foram variados utilizando decomposições de Cholesky para SG (tais informações podem ser consultadas no modelo submetido).

Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro utilizado no modelo foi modificado individualmente, observando-se os efeitos desta modificação na RCEI e RCUI. Para a variação de custos ou parâmetros com intervalo de confiança desconhecido, considerou-se uma redução ou aumento de 25% na estimativa central.

### 3.RESULTADOS

O modelo de custo-efetividade aponta que o uso de enzalutamida + TPA resultou em 9,69 AVGs e 7,81 AVAQs (após aplicação da taxa de descontos), enquanto TPA em monoterapia resultou em 4,89 AVGs e 6,67 AVAQs. O custo total (descontado) foi R\$ 513.870 com enzalutamida + TPA, e R\$ 123.788 com TPA monoterapia.

Comparando-se enzalutamida + TPA vs. TPA, houve um ganho de 3,02 AVGs e 2,92 AVAQs, a um custo incremental de R\$ 390.082 – RCEI (custo/AVG) de R\$ 129.326 e RCUI (custo/AVAQ) de R\$ 133.451. (Tabela 14). Fica evidente que enzalutamida + ADT é considerada uma terapia com alto potencial de alocação eficiente de recursos dado o ganho sem precedentes de anos de vidas ganhos e anos de vidas ajustados pela qualidade de vida. É importante ressaltar que análises de custo-efetividade anteriores, de tratamentos incorporados em fase metastática e que foram incorporados ao rol da ANS, demonstraram RCEI superiores a R\$ 300.000/AVAQ, em média. Apesar de não existir um limiar de custo-efetividade explícito para a saúde suplementar, fica implícito que enzalutamida + TPA proporciona otimização dos investimentos em saúde.

**Tabela 14. Principais resultados observados no modelo (com taxa de desconto aplicado).**

Tratamento	AVG	AVAQ	Custo total	RCEI (custo/AVG) vs. TPA monoterapia	RCUI (custo/AVAQ) vs. TPA monoterapia
TPA monoterapia	6,67	4,89	R\$ 123.788		
Enzalutamida + TPA	9,69	7,81	R\$ 513.870	R\$ 129.326	R\$ 133.451

TPA: terapia de privação androgênica; AVG: anos de vida ganhos; AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade; RCEI: razão de custo-efetividade incremental; RCUI: razão de custo utilidade incremental.

### 3.1. Análise de sensibilidade utilizando preços de medicamentos PF 18%

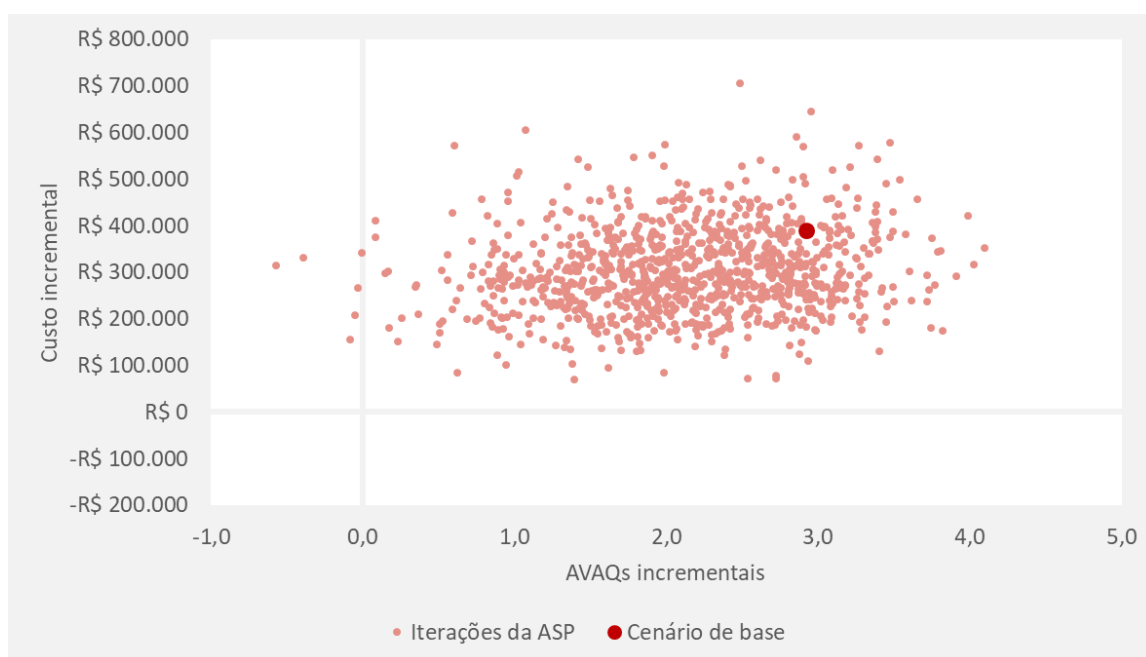
Essa análise de sensibilidade considerou que todos os medicamentos necessitassem pagar 18% de ICMS (PF 18%), mesmo sendo atualmente enzalutamida isenta desse imposto [53].

Como resultado dessa simulação, verificou-se que as variáveis que mais impactaram o RCEI/RCUI foi a duração do tratamento e o custo da terapia em análise (enzalutamida).

### 3.2. Resultados da análise de sensibilidade probabilística

Na análise de sensibilidade probabilística, 99,4% das simulações ficaram no Quadrante I, ou seja, apontam que enzalutamida + TPA possui maior efetividade e custo maior do que TPA monoterapia (Figura 5).

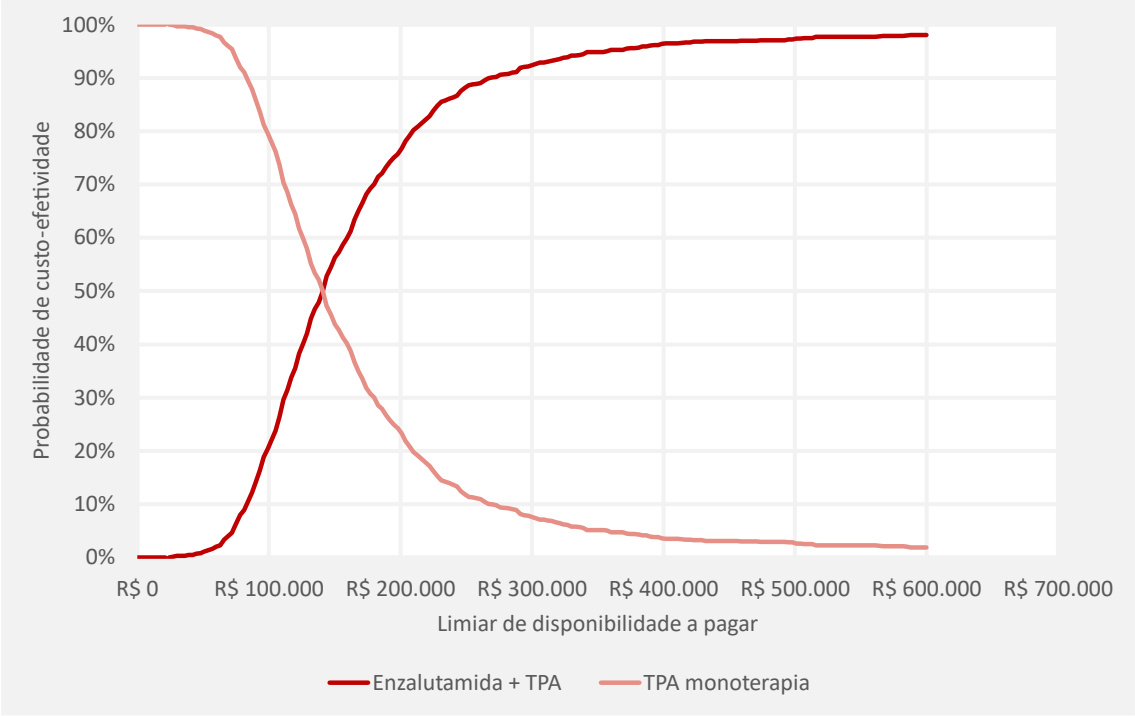
**Figura 5. Plano de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística (enzalutamida + TPA vs. TPA monoterapia).**



ASP: análise de sensibilidade probabilística; AVAQs: anos de vida ajustados por qualidade.

Além disso, 93,3% das simulações ficam abaixo de R\$ 300.000/QALY (valor do caso base da incorporação de enzalutamida e linha subsequente, assim como de outros novos agentes hormonais) (Figura 6).

Figura 6. Curva de aceitabilidade de custo-efetividade.

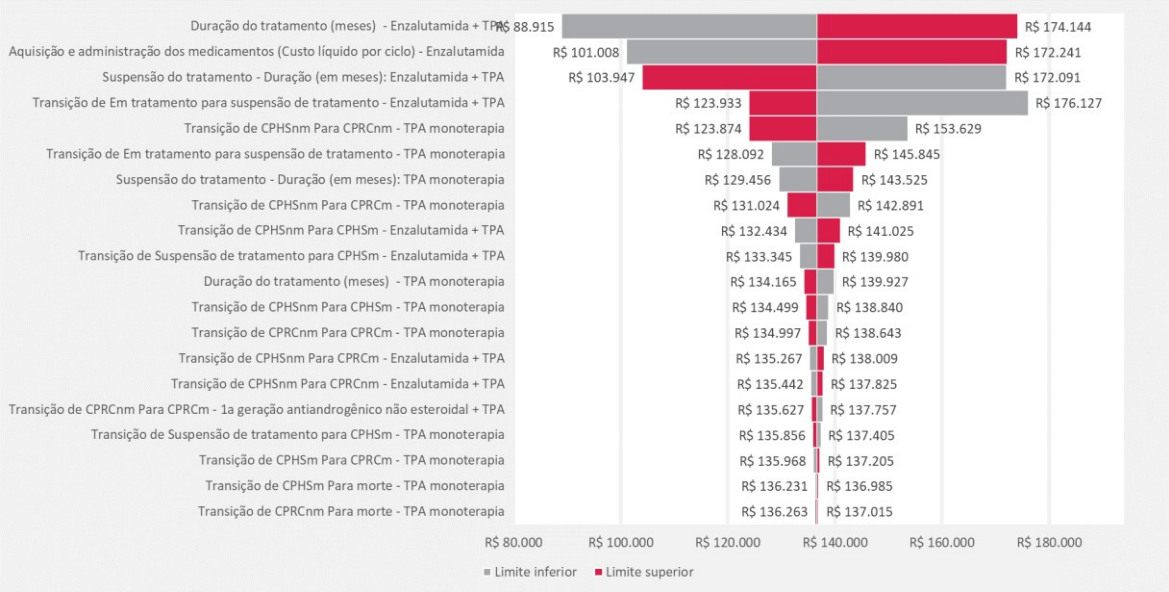


TPA: terapia de privação androgênica.

3.3. Resultados da análise de sensibilidade determinística

Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro foi alterado individualmente verificando-se a RCUI resultante. Observou-se que os parâmetros com maior influência na RCUI de enzalutamida + TPA vs. TPA monoterapia foram a duração do tratamento e o custo de aquisição de enzalutamida (Figura 7).

Figura 7. Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística.



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

Na análise de sensibilidade determinística considerando todos os medicamentos com PF 18%, a variação na duração do tratamento oscilou o RCUI entre R\$ 88 mil e R\$ 174 mil.

## 4.DISSCUSSÃO SOBRE A AVALIAÇÃO ECONÔMICA EM SAÚDE

---

O modelo de custo-efetividade fundamenta-se em dados de um ensaio clínico randomizado amplo (n=1.068), com cinco anos de acompanhamento completos, fornecendo uma perspectiva sólida sobre os impactos a longo prazo de enzalutamida e sua eficácia em aumentar a sobrevida e reduzir o risco de metástases a longo prazo.

O uso de enzalutamida combinada com TPA proporcionou um ganho incremental sem precedentes de 3,02 anos de vida e 2,92 AVAQ. Esse benefício é notavelmente superior às incorporações recentes de medicamentos para câncer de próstata, cujos ganhos variaram entre 0,94 e 1,70 anos (Tabela 2) [24–26]. Tal resultado é excepcional no contexto de avaliações econômicas em geral.

A análise de custo-efetividade resultou em uma RCUI de R\$ 133 mil por AVAQ de enzalutamida + TPA em comparação à monoterapia com TPA, evidenciando que o tratamento combinado bem abaixo das RCEI/RCUI de tecnologias incorporadas em fase metastática R\$ 300.000/AVAQ (darolutamida para CPHSm, R\$ 366.497,06/AVAQ; darolutamida para CPRCnm, R\$ 502.229/AVAQ; e apalutamida para CPHSm, R\$ 429.143/AVAQ) [24–26]. Apesar de não haver limiar explícito de custo-efetividade, fica demonstrado que investir em tecnologia capaz de reduzir o risco de metástases e prolongar a sobrevida global é mais eficiente que ofertar terapias em fase metastática.

A relação de custo-efetividade é amplamente favorecida pela capacidade de interrupção do tratamento em mais de 90% dos pacientes na 37ª semana, um marco inovador no tratamento do câncer de próstata que sustenta sua custo-efetividade e facilita o gerenciamento de despesas pelas fontes pagadoras. Adicionalmente, o regime terapêutico diminui a demanda por tratamentos medicamentosos futuros, que frequentemente possuem custos similares ou superiores ao da enzalutamida, e reduz os gastos com o tratamento de metástases.

Considerando seu perfil de eficácia, segurança e custo-efetividade, a combinação de enzalutamida + TPA para pacientes com CPHSnm representa uma opção de alto valor para a

saúde suplementar – um tratamento custo-efetivo que previne a progressão do câncer de próstata para estágios metastáticos.

## 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](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](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] 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>.
- [23] 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.
- [24] Agência Nacional de Saúde Suplementar. Darolutamida para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel (UAT 74). 2022.
- [25] Agência Nacional de Saúde Suplementar. Apalutamida para Câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm) (UAT 11). 2022.
- [26] Agência Nacional de Saúde Suplementar. Darolutamida para o tratamento do câncer de próstata não metastático resistente à castração (UAT 01). 2022.
- [27] Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, De Giorgi U, Penson DF, et al. Enzalutamide and Survival in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020;382:2197–206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA2003892>.
- [28] Armstrong AJ, Azad AA, Iguchi T, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, et al. Improved Survival With Enzalutamide in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive



- Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:1616–22. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00193>.
- [29] A Study of Abiraterone Acetate Plus Low-Dose Prednisone Plus Androgen Deprivation Therapy (ADT) Versus ADT Alone in Newly Diagnosed Participants With High-Risk, Metastatic Hormone-Naïve Prostate Cancer (mHNPC). n.d. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01715285>. (accessed January 23, 2024).
- [30] Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2022;386:1132–42. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2119115>.
- [31] Ramamurthy C, Handorf EA, Correa AF, Beck JR, Geynisman DM. Cost-effectiveness of abiraterone versus docetaxel in the treatment of metastatic hormone naïve prostate cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations* 2019;37:688–95. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2019.05.017>.
- [32] de Groot I, Brinkman I, Luijendijk-de Bruin D, Poort S, van Rooijen JM. Docetaxel Treatment for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer in Daily Practice. *Eur Urol Open Sci* 2021;33:48–55. <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.08.008>.
- [33] Small EJ, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Annals of Oncology* 2019;30:1813–20. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz397>.
- [34] Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2019;380:1235–46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>.
- [35] Ryan CJ, Crawford ED, Shore ND, Underwood W, Taplin M-E, Londhe A, et al. The IMAAGEN Study: Effect of Abiraterone Acetate and Prednisone on Prostate Specific Antigen and Radiographic Disease Progression in Patients with Nonmetastatic Castration Resistant Prostate Cancer. *Journal of Urology* 2018;200:344–52. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2018.03.125>.
- [36] Armstrong AJ, Lin P, Tombal B, Saad F, Higano CS, Joshua AM, et al. Five-year Survival Prediction and Safety Outcomes with Enzalutamide in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer from the PREVAIL Trial. *Eur Urol* 2020;78:347–57. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.04.061>.

- [37] Ryan CJ, Smith MR, Fizazi K, Saad F, Mulders PFA, Sternberg CN, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:152–60. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71205-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71205-7).
- [38] Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus Prednisone or Mitoxantrone plus Prednisone for Advanced Prostate Cancer. *New England Journal of Medicine* 2004;351:1502–12. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa040720>.
- [39] Buonerba C, Federico P, D’Aniello C, Rescigno P, Cavaliere C, Puglia L, et al. Phase II trial of cisplatin plus prednisone in docetaxel-refractory castration-resistant prostate cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2011;67:1455–61. <https://doi.org/10.1007/s00280-011-1594-z>.
- [40] 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).
- [41] Food and Drug and Administration. XOFIGO (223-Radium) prescribing information. 2018.
- [42] Chaya R, Okamura T, Yanase T, Nagai T, Moritoki Y, Kobayashi D, et al. Initial treatment outcome and feasibility of low-dose cabazitaxel against docetaxel- and castration-resistant prostate cancer in a Japanese hospital. *Journal of Rural Medicine* 2020;15:25–8. <https://doi.org/10.2185/jrm.2019-004>.
- [43] Yu EY, Kolinsky MP, Berry WR, Retz M, Mourey L, Piulats JM, et al. Pembrolizumab Plus Docetaxel and Prednisone in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Long-term Results from the Phase 1b/2 KEYNOTE-365 Cohort B Study. *Eur Urol* 2022;82:22–30. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2022.02.023>.
- [44] Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:2974–86. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>.
- [45] Sternberg CN, Fizazi K, Saad F, Shore ND, Heidenreich A, Hirmand M, et al. Prosper: a Phase 3 Study of Enzalutamide in Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate

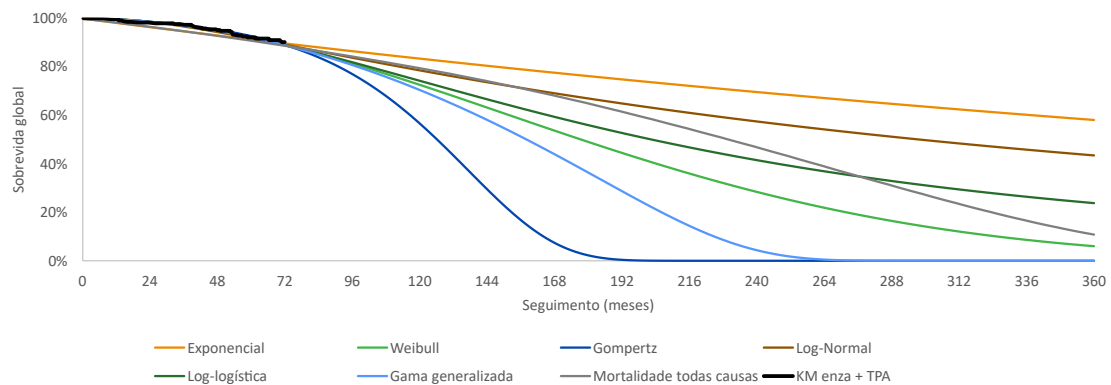
- Cancer (Crpc) Patients. *Annals of Oncology* 2014;25:iv277. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu336.49>.
- [46] Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin M-E, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1187–97. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1207506>.
- [47] Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin* 2010;26:1091–6. <https://doi.org/10.1185/03007991003712258>.
- [48] Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J. Health state utilities for metastatic breast cancer. *Br J Cancer* 2006;95:683–90. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603326>.
- [49] Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:84. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-6-84>.
- [50] Matza LS, Chung K, Van Brunt K, Brazier JE, Braun A, Currie B, et al. Health state utilities for skeletal-related events secondary to bone metastases. *The European Journal of Health Economics* 2014;15:7–18. <https://doi.org/10.1007/s10198-012-0443-2>.
- [51] NCCN. NCCN Guidelines Version 1.2023 Prostate Cancer. . 2023.
- [52] 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).
- [53] 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](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162_94) (accessed April 13, 2023).
- [54] Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos. 2023.
- [55] Hussain A. Chemotherapy in advanced castration-resistant prostate cancer. *UpToDate* 2022.
- [56] Gillessen S, Attard G, Beer TM, Beltran H, Bjartell A, Bossi A, et al. Management of Patients with Advanced Prostate Cancer: Report of the Advanced Prostate Cancer

Consensus Conference 2019. Eur Urol 2020;77:508–47.  
<https://doi.org/10.1016/j.eururo.2020.01.012>.

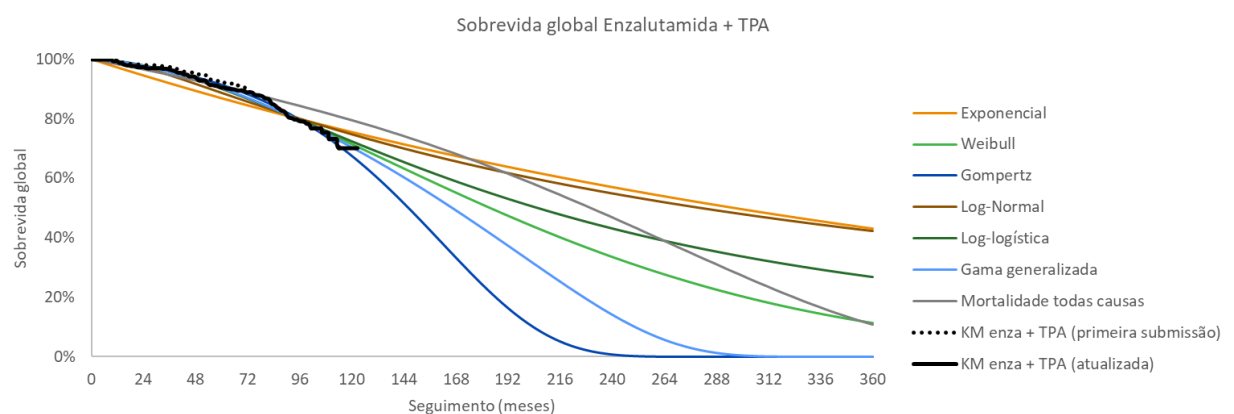
- [57] Danielson B, Saad F, So A, Morgan S, Hamilton RJ, Malone S, et al. Management algorithms for prostate-specific antigen progression in prostate cancer: Biochemical recurrence after definitive therapy and progression to non-metastatic castrate-resistant prostate cancer. Canadian Urological Association Journal 2019;13.  
<https://doi.org/10.5489/cuaj.5600>.
- [58] Associação Médica Brasileira. Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) 2023.
- [59] ANVISA. Cabazitaxel: Bula do Medicamento n.d.
- [60] ANVISA. Cloreto de Rádio 223a: Bula do Medicamento. n.d.
- [61] ANVISA. Docetaxel: Bula do Medicamento n.d.
- [62] ANVISA. Relugolix: Bula do Medicamento. n.d.
- [63] Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Dados Disponíveis D-TISS 2023.  
<https://www.gov.br/ans/pt-br/aceso-a-informacao/perfil-do-setor/dados-e-indicadores-do-setor> (accessed March 26, 2023).
- [64] Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.

**Anexo 1. Parametrização de sobrevida global com enzalutamida + TPA com dados imaturos de sobrevida (A), enzalutamida + TPA com dados maduros de sobrevida (B) e TPA monoterapia (C).**

A)



B)



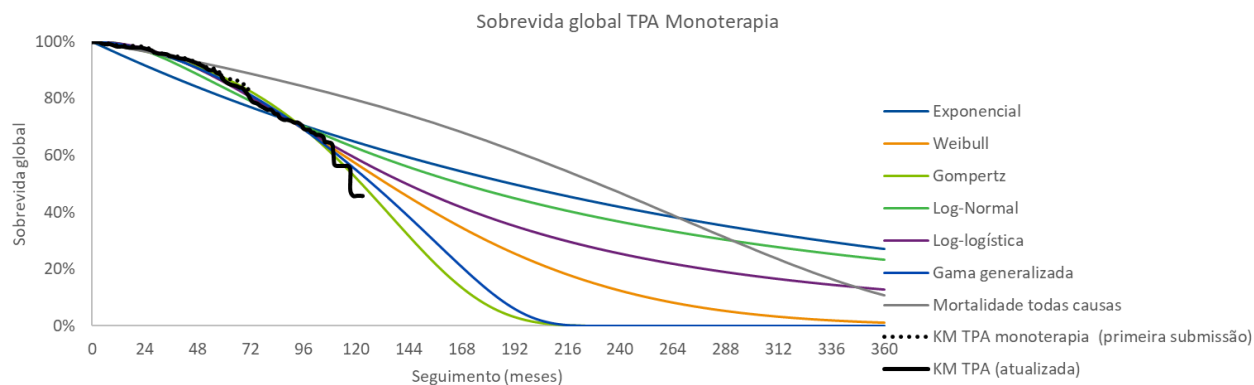
Segundo especialistas, o artigo de Freedland et al. 2009 descreve que em 15 anos (180 meses), 56% dos pacientes se encontravam vivos, em uma coorte de homens com CPHSnm que receberam terapia definitiva. No 180º mês, a curva que possuía 56% de pacientes vivos, era a log-logística, enquanto a curva Weibull possuía maior taxa de mortalidade (51%). Optou-se pela curva log-logística, pelo fit no 180º mês e pelo fato de que ela proporcionou um ganho discreto de sobrevida frente a curva de mortalidade por todas as causas em homens com CP, dado que o estudo EMBARK comprovou que o uso de enzalutamida+TPA aumenta a sobrevida em comparação com o *status quo*.

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. PMID: 17470867.

**CONFIDENCIAL**

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

C)



TPA: terapia de privação androgênica.

Segundo os clínicos, todas as curvas acima que denotam maior sobrevivência no 360º mês, são ilógicas (o estudo EMBARK comprovou que o uso de enzalutamida+TPA é a estratégia que altera a probabilidade do paciente viver mais). Portanto, apenas as curvas gama generalizada, e as com melhor critério AIC e BIC (Gompertz e Weibull) eram factíveis. Segundo os especialistas, a curva do meio, gama-generalizada seria a mais adequada, por representar o meio termo em entre as duas. Do ponto de vista estatístico, as curvas Weibull e Gama-Generalizada, foram consideradas semelhantes, dado a proximidade dos valores de AIC+BIC.

CONFIDENCIAL

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