

Relatório da Audiência Pública nº 49, sobre recomendações preliminares desfavoráveis à incorporação de tecnologias ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde.

No dia 22 de novembro de 2024, às 9h, foi realizada virtualmente, via plataforma Microsoft Teams, com transmissão ao vivo pelo canal da ANS no YouTube, a Audiência Pública nº 49, que tratou da recomendação preliminar de não incorporação no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde das tecnologias (i) Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY para pacientes diagnosticados com diabetes, com idade menor que 30 anos atualmente, e com probabilidade de 40% em MODY calculator (UAT nº 136); (ii) Enzalutamida em monoterapia para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático em recorrência bioquímica de alto risco (UAT nº 142) e (iii) Enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático em recorrência bioquímica de alto risco (UAT nº 143), conforme publicação de aviso no DOU, publicado em 13 de novembro de 2024, edição 220, seção 3, página 111.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10, parágrafo 11, inciso IV, da Lei n.º 9.656/1998, alterada pela Lei n.º 14.307/2022, e seu conteúdo integral está disponível em <https://www.gov.br/ans> canal oficial da ANS no YouTube [ANS Reguladora](#).

A abertura da reunião foi realizada pela Diretora-Adjunta de Normas e Habilitação dos Produtos e conduzida pela Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde.

A área técnica da ANS realizou apresentação sobre as tecnologias e a motivação para a recomendação preliminar de não incorporação, conforme anexos do presente documento.

Os participantes realizaram suas manifestações sobre os temas, respeitada a ordem de inscrição e o tempo previsto para o debate. O inteiro teor das manifestações está disponível em <https://www.youtube.com/live/7qDAE-fJTmo?feature=shared>.

Encerramento da Audiência Pública

A Gerente de Cobertura Assistencial e Incorporação de Tecnologias em Saúde encerrou a Audiência Pública agradecendo todas as contribuições realizadas.

ANEXOS:

Apresentação

Lista de Presença

AUDIÊNCIA PÚBLICA nº 49/2024

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

PUBLICADO EM: 13/11/2024 | EDIÇÃO: 220 SEÇÃO: 3 | PÁGINA: 111

GCITS/GGRAS/DIPRO/ANS
22/11/2024

- Lei nº 9.656/1998 (alterada pela Lei nº 14307/2022) - dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde
- RN nº 555/2022 - dispõe sobre o rito processual de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, no âmbito da Agência Nacional de Saúde Suplementar

Art. 10º, § 11, inciso IV, da Lei 9.656/98 (incluído pela Lei 14307/2022):

(...)

§11. O processo administrativo de que trata o §7º deste artigo observará o disposto na Lei nº 9.784, de 29 de janeiro de 1999, no que couber, e as seguintes determinações:

*IV - realização de audiência pública, na hipótese de matéria relevante, ou quando tiver **recomendação preliminar de não incorporação**, ou quando solicitada por no mínimo 1/3 (um terço) dos membros da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar;*

A presente audiência pública tem por objetivo a coleta de contribuições acerca de **recomendação preliminar de não incorporação** referente as seguintes unidades de análise técnica:

UAT 136 - Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY

UAT 142 – Enzalutamida em monoterapia para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático em recorrência bioquímica de alto risco e

UAT143 – Enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático em recorrência bioquímica de alto risco



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

AUDIÊNCIA PÚBLICA nº 49/2024

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO
PUBLICADO EM: 13/11/2024 | EDIÇÃO: 220 SEÇÃO: 3 | PÁGINA: 111

GCITS/GGRAS/DIPRO/ANS

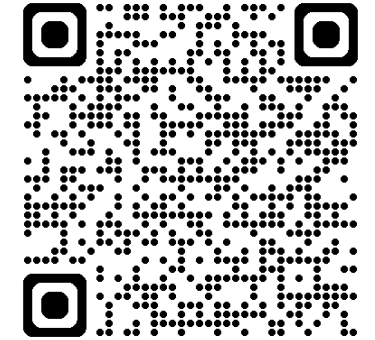
22/11/2024

TESTE GENÉTICO PARA DIAGNÓSTICO DE DIABETES TIPO MODY

- **Protocolo:** 2024.1.000198
- **Proponente:** FLEURY S.A.
- **Nº UAT:** 136
- **Tecnologia:** Teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY
- **Indicação de uso:** Pacientes diagnosticados com diabetes, com idade menor que 30 anos atualmente, e com probabilidade de 40% em MODY *calculator*
- **Recomendação preliminar:** Desfavorável, conforme NTRP nº 46/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO - processo SEI 33910.028115/2024-31

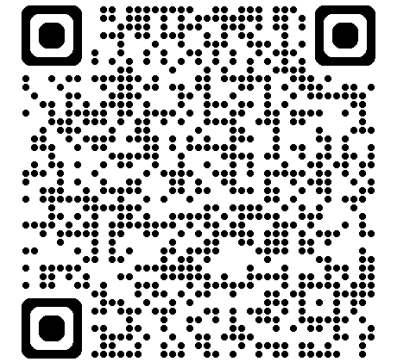
34ª Reunião Técnica da COSAÚDE: Realizada em **22/10/2024**. Discussão inicial da tecnologia e elaboração do relatório preliminar da comissão.

Link: [34ª Reunião Técnica da COSAÚDE](#)



Consulta Pública nº 143/2024: Recebimento de contribuições da sociedade entre **08 a 27/11/2024**. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

Link: [Consultas Públicas — Agência Nacional de Saúde Suplementar](#)



- O Diabetes MODY (*Maturity Onset Diabetes of the Young*) é uma forma de diabetes monogênica resultante de mutações genéticas específicas que comprometem a função das células beta pancreáticas.
- Manifesta-se geralmente em jovens adultos (antes dos 25 anos), podendo ocorrer na infância ou adolescência.
- Diferentemente do diabetes tipo 1, não há destruição autoimune das células beta; e, ao contrário do diabetes tipo 2, a resistência à insulina não é uma característica predominante. Essas distinções são fundamentais para a compreensão e o manejo adequado do diabetes tipo MODY.
- Atualmente, existem 14 subtipos de MODY descritos na literatura. Os mais comuns são causados por:
 - mutações nos genes que codificam a enzima glicoquinase – **GCK (MODY-2)**
 - defeitos nos fatores de transcrição que regulam a função pancreática das células beta: fator nuclear **HNF-1-alfa (MODY-3)** e fator nuclear **HNF-4-alfa (MODY-1)**

- Estudo brasileiro apontou que o MODY-GCK (MODY-2) e o MODY-HNF1 α (MODY-3) são os subtipos mais comuns no país.
- É relativamente raro em comparação ao diabetes tipo 1 ou 2, apresentando um impacto menor.
- Contudo, a ausência de um diagnóstico correto pode afetar a qualidade de vida do paciente, especialmente quando ocorre o uso inadequado de insulina devido à confusão com o diagnóstico de diabetes tipo 1.
- Recomenda-se suspeitar de Diabetes tipo MODY:
 - ✓ hiperglicemia de início antes dos 25 anos
 - ✓ diabetes surgindo na família antes dos 25 anos em 2 ou 3 gerações
 - ✓ autoanticorpos contra proteínas das células das ilhotas pancreáticas negativos
 - ✓ níveis de peptídeos C > 0,6 ng/mL, após 5 anos do diagnóstico de DM

- Além da suspeição clínica somada a dados laboratoriais, a identificação de pacientes tipo MODY é feita pela análise da estimativa de probabilidade (ponto de corte na calculadora MODY).
- **Calculadora MODY:** consiste em ferramenta desenvolvida para calcular a probabilidade de um paciente ser portador de uma variante patogênica associada ao MODY.
 - Este modelo utiliza um conjunto de atributos clínicos discriminativos, como idade de início, histórico familiar, IMC, entre outros.
 - O ponto de corte para a probabilidade discriminatória foi estabelecido em 50% (Shields e col., 2012).
 - **Estudo preliminar realizado na população brasileira sugeriu que pontos de corte > ou = 60% seriam mais apropriados para indicação de teste para MODY.** Contudo, os autores apontam ainda a necessidade de mais pesquisas para determinar o ponto de corte ideal (Tarantino et al., 2020).

- ❖ As evidências clínicas sobre a eficácia e a segurança do teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY foram provenientes de **2 estudos observacionais prospectivos (Shepherd, 2009 e Shepherd, 2018)**:
 - investigaram o impacto do diagnóstico genético - **mudança na farmacoterapia** - em pacientes com suspeita de MODY.

▪ Resultados, por desfecho Mudança de tratamento, dos estudos incluídos no RAC:

❖ Shepherd, 2018:

Antes do diagnóstico	Depois do diagnóstico	
Utilizavam medicamentos	Mudaram o tratamento	Não mudaram o tratamento
58 pacientes	44 indivíduos (75,9%)	14 indivíduos (24,1%)

❖ Shepherd, 2009:

Antes do diagnóstico	Depois do diagnóstico	
Utilizavam medicamentos (insulina)	Mudaram o tratamento	Não mudaram o tratamento
43 pacientes	35 indivíduos (81,4%) ¹	8 indivíduos (19%)

¹Dos 35 indivíduos (81,4%) que mudaram o tratamento, 34 (79%) passaram a utilizar sulfonilureia e 1 (2%) iniciou o tratamento com metformina. Dos 34 indivíduos que mudaram para sulfonilureia, 10 (29%) voltaram à insulina.

Ainda acerca do estudo Shepherd, 2009:

- A maioria dos pacientes em sulfonilureias (24 dos 34, ou 71%) permaneceu sem insulina por uma mediana de 39 meses (IQR 24–63 meses; variando de 17 a 90 meses) após a transferência.
- A mediana da duração do diabetes desde o diagnóstico foi de 7 anos (IQR 3–16 anos).
- **Dos 10 (29%) que reiniciaram o uso de insulina, observou-se uma tendência para uma maior duração do diabetes desde o diagnóstico em comparação com os que permaneceram em sulfonilureias, com uma mediana de 18 anos (IQR 6,5–35,5 anos) *versus* 7 anos (IQR 3–16 anos; P = 0,066).**
- Nos pacientes que retornaram à insulina, a HbA1c foi de 8,4% (IQR 7,0–9,0) antes da transferência para sulfonilureias, semelhante ao seu valor mais recente com insulina, que foi de 8,5% (IQR 7,3–9,6%; P = 0,83).
- O tempo médio após a transferência antes de reiniciar a insulina foi de 4 meses, mas variou consideravelmente, de 1 dia a 8 anos.

- ❖ Destaca-se que o **único desfecho** selecionado para o qual há dados disponíveis nos estudos incluídos foi a **mudança no tratamento farmacológico associado ao diagnóstico genético**.
- ❖ O **risco de viés (ROBINS-I)** dos estudos foi considerado **ALTO** (ausência de aleatorização, dados faltantes e falta de cegamento) e a **certeza da evidência (GRADE) BAIXA**.

- ❖ Releva-se que **não foram encontrados estudos de comparação direta** que apresentassem resultados sobre os desfechos clínicos associados à mudança de conduta terapêutica em pacientes com estratégia de diagnóstico clínico e estratégia de diagnóstico por teste genético.
- ❖ E, **quanto aos estudos selecionados para análise**, identificou-se que:
 - Não abordam os dados referentes a eventos adversos relacionados ao tratamento com insulina, ao controle glicêmico, tampouco às complicações crônicas do diabetes;
 - Consideram apenas os pacientes que já haviam sido diagnosticados por meio do teste genético (controle glicêmico durante o acompanhamento pós-teste genético), sem realizar uma análise prévia na mesma população ou em um grupo comparativo paralelo com o diagnóstico clínico sem o teste;
 - Apresentam vieses de confusão devido ao conhecimento do resultado de teste genético, feito que pode ter influenciado a conduta.

- Ademais, a análise GRADE apresentada na proposta tratou do **efeito da prescrição farmacoterapêutica sobre o controle glicêmico** em diabéticos tipo MODY, o que não se alinha à pergunta de pesquisa do parecer a fim de fundamentar a indicação do teste.
- O foco da pergunta de pesquisa é a **avaliação do impacto do teste genético na tomada de decisões terapêuticas e na modificação do tratamento desses pacientes**, comparativamente à estratégia sem a tecnologia, baseada no diagnóstico clínico.
- Finalmente, **não foi indicado comparador na PICOS da proposta**, que concentrou suas análises em dados sobre a eficácia de medicamentos, os quais, embora relevantes, não expressam propriamente a mudança no manejo clínico decorrente do teste.
- A **ausência de uma correlação direta entre os desfechos avaliados e o teste genético compromete não apenas a interpretação dos resultados, mas também a sua aplicabilidade prática no contexto clínico.**

- ❖ Consultas feitas nas principais agências de ATS internacionais não identificaram recomendações específicas para pagamento/reembolso de testes genéticos para diagnóstico de diabetes tipo MODY.

Dados da avaliação econômica apresentada pelo proponente:

- **Tipo de estudo:** Custo-utilidade
- **Comparador:** Diagnóstico padrão, sem teste genético
- **Resultado:** Razão de custo-utilidade incremental = R\$ 646,29

Limitações:

- Falta de transparência e difícil reprodutibilidade dos métodos da avaliação econômica;
- Dependência de pressupostos com elevado grau de incerteza;
- Escolha do comparador é parcialmente adequada, por não ter considerado métodos alternativos como a calculadora MODY complementada pelos testes "peptídeo-C" e "anticorpos anti-ilhotas de Langerhans“;
- O código CBHPM referenciado pelo proponente (40503895) na definição do custo do procedimento não se aplica para a tecnologia em avaliação pois é referente a DNA tumoral.

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- **Intervenção:** diagnóstico clínico padrão + painel teste genético NGS para diabetes MODY.
- **Comparador:** diagnóstico clínico padrão (consulta clínica, aplicação de calculadora MODY e testes diagnósticos disponíveis no Rol).
- **População alvo:** uso do método epidemiológico estimou 79.089 pacientes/ano, em média.
- **Difusão:** Progressiva de 30% a 70% em 5 anos (*média anual de 32.132 pacientes testados*).
- **Custos:** na ausência de um código específico na CBHPM, foi utilizado preço médio apurado em consulta a três laboratórios para realização do painel genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY, calculado em R\$ 4.128.
- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 663,2 milhões em 5 anos (média anual de R\$ 132,6 milhões).

Considerações sobre a AIO

- Na AIO apresentada pelo proponente, o custo do teste utilizado na análise baseia-se em uma valoração genérica calculada pela CBHPM 2021 (R\$ 1.102,61). Não fica claro se o proponente sugere que este valor seja utilizado para reembolso em caso de inclusão do teste no Rol.
- No entanto, o código CBHPM referenciado pelo proponente (40503895) não se aplica para a tecnologia em avaliação pois é referente a DNA tumoral.
- No recálculo de AIO do parecerista, na falta de um código específico na CBHPM, foi utilizado para estimativa, o preço médio apurado em três laboratórios para realização do painel genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY.

MOTIVAÇÃO PARA A RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR

A evidência disponível sobre os benefícios do teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY é baseada em dois estudos de coorte prospectivos, com alto risco de viés para o desfecho mudança na farmacoterapia, e com avaliação da certeza no conjunto final das evidências considerada baixa.

O número reduzido de estudos e a falta de dados comparativos sobre eventos adversos, controle glicêmico e complicações crônicas, consistem em limitações importantes da análise.

Ademais, os estudos foram não-cegos e incluíram apenas indivíduos já submetidos ao teste, sem um braço controle com diagnóstico e conduta terapêutica baseados na suspeição clínica acrescida do uso da calculadora de probabilidade MODY e dos resultados de exames laboratoriais cobertos no Rol (como peptídeo C e anticorpos anti-ilhotas).

Ressalta-se, ainda, que a proposta de atualização do Rol submetida para incorporação do teste genético tipo MODY não trouxe comparador, tampouco apresentou evidências científicas alinhadas à proposição efetiva (impacto da realização do teste no diagnóstico e consequente adequação da terapêutica para fins de alcance dos benefícios clínicos esperados).

Logo, no cenário atual, subsistem incertezas quanto aos benefícios adicionais da incorporação do teste genético para diagnóstico de diabetes tipo MODY ao Rol.

A avaliação econômica apresentada pelo proponente mostrou uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 646,29 por ano de vida ajustado pela qualidade (AVAQ) com o uso do teste genético para o diagnóstico de diabetes tipo MODY em comparação com não realizar o teste genético, com incertezas relacionadas aos pressupostos adotados no estudo.

Quanto ao impacto orçamentário incremental com a adoção do teste genético proposto, foi estimado em R\$ 132,6 milhões/ano, em média, para o atendimento de 79.089 pacientes/ano. O gasto estimado também possui incertezas relacionadas, principalmente, ao parâmetro de custo do teste genético.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

AUDIÊNCIA PÚBLICA nº 49/2024

DIÁRIO OFICIAL DA UNIÃO

PUBLICADO EM: 13/11/2024 | EDIÇÃO: 220 SEÇÃO: 3 | PÁGINA: 111

GCITS/GGRAS/DIPRO/ANS

22/11/2024

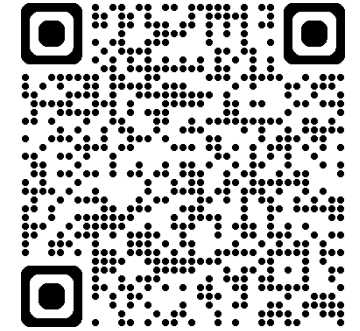
UAT 142 – ENZALUTAMIDA EM MONOTERAPIA

UAT 143 – ENZALUTAMIDA EM COMBINAÇÃO COM LEUPRORRELINA

- **Protocolos:** 2024.2.000218 (**UAT 142**) e 2024.2.000219 (**UAT 143**)
- **Proponente:** ASTELLAS FARMA BRASIL IMPORTACAO E DISTRIBUICAO DE MEDICAMENTOS LTDA
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologias:**
 - Enzalutamida em monoterapia (**UAT 142**)
 - Enzalutamida em combinação com leuprorrelina (**UAT 143**)
- **Indicação de uso:** Tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não metastático com recidiva bioquímica de alto risco
- **Recomendações Preliminares:** Desfavoráveis, conforme Nota Técnica de Recomendação Preliminar – NTRP nº 46/2024/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO - processo SEI 33910.028115/2024-31.

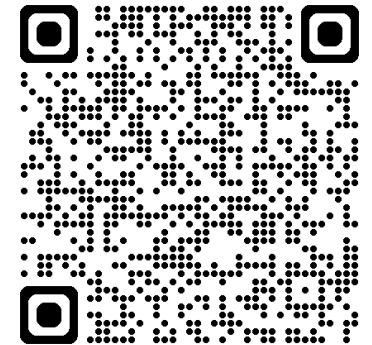
34ª Reunião Técnica da COSAÚDE: Realizada em **23/10/2024**. Discussão inicial da tecnologia e elaboração do relatório preliminar da comissão.

Link: [2º Dia - 34ª Reunião Técnica da COSAÚDE](#)



Consulta Pública nº 143/2024: Recebimento de contribuições da sociedade entre **08 a 27/11/2024**. O dossiê do proponente, o estudo técnico elaborado pela ANS (Relatório de Análise Crítica - RAC), o relatório preliminar da COSAÚDE e a NTRP estão disponíveis para consulta na página da CP.

Link: [Consultas Públicas — Agência Nacional de Saúde Suplementar](#)



- Em todo o mundo, o **câncer de próstata** é o 2º câncer de diagnóstico mais comum em homens, com mediana de idade ao diagnóstico de 66 anos.
- No Brasil, o **câncer de próstata** corresponde a 30% de todos os novos diagnósticos em homens.
- Ao ser diagnosticado, o câncer de próstata pode ser classificado como localizado, localmente avançado ou metastático, segundo sistema de classificação TNM.
- Um paciente com câncer de próstata localizado ou localmente avançado é considerado portador de **câncer de próstata não-metastático (nm)**.
- Muitos cânceres de próstata são dependentes de andrógenos, tornando a redução desses hormônios no corpo ou o bloqueio de sua ação, uma terapia eficaz. Nesse contexto, a doença é descrita como câncer de próstata dependente de andrógenos, câncer de próstata sensível à castração ou **câncer de próstata hormônio-sensível (CPHS)**.

- A progressão do paciente com CPHSnm pode estar relacionada à recidiva bioquímica (RBQ) ou à presença de metástases.
- **Recidiva bioquímica (RBQ)** é caracterizada por um aumento no PSA, com ou sem metástase identificável clínica ou radiologicamente. Aproximadamente 27-53% dos pacientes com câncer de próstata apresentam recidiva bioquímica (RBQ) após tratamento com prostatectomia ou radioterapia (RT).
- Há uma falta de consenso sobre a definição de **RBQ de alto risco**, embora a maioria das diretrizes utilizem o tempo de duplicação do PSA como um fator determinante.
- Em pacientes com **tempo de duplicação do PSA abaixo de 9 meses**, critério utilizado no estudo EMBARK, o risco de óbito relacionado ao câncer de próstata é maior.
- Contudo, o risco de progressão com metástases e óbito varia também em função de outros fatores (além do **tempo de duplicação do PSA**), tais como, o escore de *Gleason* e o tempo entre a cirurgia e a RBQ.

- O objeto das PARs em análise é a inclusão do medicamento **Enzalutamida (em monoterapia e em combinação com leuprorrelina)** na DUT nº 64 (Anexo II, RN nº 465/2021), para tratamento de pacientes com **câncer de próstata hormônio-sensível (CPHS) não-metastático com recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco.**

- ❖ **RESSALTA-SE:** O medicamento Enzalutamida (inibidor da sinalização dos receptores de andrógenos) encontra-se listado no Rol nas seguintes indicações:
 - Câncer de próstata metastático sensível à castração
 - Câncer de próstata não metastático resistente à castração
 - Metastático resistente à castração com quimioterapia prévia com Docetaxel
 - Metastático resistente à castração em assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, após falha de terapia de privação androgênica (TPA)

- A melhor evidência disponível acerca da **enzalutamida (em monoterapia ou em combinação com leuprorrelina)** para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco advém do **estudo EMBARK**, cujos resultados foram analisados no Relatório de Análise Crítica (RAC) a partir da publicação de Freedland et al, 2023.
- **EMBARK:** ensaio clínico randomizado de fase 3, controlado por placebo, que avaliou 1.068 pacientes recrutados durante o período de janeiro de 2015 a agosto de 2018, em 244 locais de 17 países, com três braços comparadores:
 1. enzalutamida + leuprorrelina (grupo combinado, duplo-cego, N=355)
 2. leuprorrelina + placebo (grupo de leuprolida isolada, duplo-cego, N=358)
 3. enzalutamida em monoterapia (grupo de monoterapia, aberto, N=355)

❖ Ainda sobre o **ECR EMBARK**:

- O estudo considerou recorrência bioquímica de alto risco quando o nível do PSA atinge sua duplicação em tempo ≤ 9 meses, alcançando um nível ≥ 2 ng/mL acima do nadir após a radioterapia, ou ≥ 1 ng/mL após prostatectomia radical, com ou sem radioterapia pós-operatória
- Em pacientes com PSA indetectável na semana 36 (PSA $< 0,2$ ng/mL), os tratamentos atribuídos a cada grupo foram suspensos a partir da semana 37, permitindo avaliar benefícios de longo prazo sem a continuidade do tratamento.
- A duração mediana do tratamento (excluindo a suspensão do tratamento) em todos os grupos foi de 38,7 meses (variação, 0,1 a 88,9).

❖ Em síntese, os achados do ECR EMBARK sugerem que:

❖ **enzalutamida em monoterapia:**

- pode aumentar a sobrevida livre de metástases e a sobrevida livre de progressão do PSA e ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (**certeza da evidência BAIXA**)
- o seu efeito é incerto na sobrevida global, na incidência de eventos adversos graves e na piora da qualidade de vida (**certeza da evidência MUITO BAIXA**), principalmente devido às limitações metodológicas do estudo (alto risco de viés de performance, detecção e atrito) e à imprecisão dos resultados

❖ enzalutamida em combinação com a leuprorrelina:

- provavelmente aumenta a sobrevida global, a sobrevida livre de metástases, o tempo até a progressão do PSA e tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (**certeza da evidência MODERADA**).
- o seu efeito é incerto na incidência de eventos adversos graves e no tempo até a deterioração da qualidade de vida (**certeza da evidência BAIXA**), principalmente devido às limitações metodológicas do estudo (alto risco de viés de atrito).

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

O artigo com os resultados do **estudo EMBARK**, após 5 anos de seguimento, foi **publicado em outubro de 2023**.

A bula da enzalutamida foi atualizada em maio de 2024 com a inclusão de nova indicação para pacientes com câncer de próstata não metastático sensível à castração e com recidiva bioquímica de alto risco.

Com base nessa informação, **a maioria das agências de ATS ainda não divulgaram documentos com a análise dessa tecnologia para a população-alvo mencionada neste RAC.**

- **CDA-AMC - Canadá:** Recomenda que a enzalutamida, com ou sem terapia de privação androgênica (TPA), seja reembolsada para o tratamento de CPHSnm com RBQ, atendendo a determinados requisitos
- **NICE - Inglaterra:** O NICE não pôde fazer uma recomendação sobre o uso da enzalutamida para o tratamento de CPHSnm após prostatectomia radical ou radioterapia. A Astellas Pharma confirmou que não pretende fazer uma submissão por considerar que há falta de dados maduros de sobrevida global
- **Não avaliada para a população proposta:** CONITEC – Brasil, PBAC – Austrália, SMC - Escócia e HAS – França

Avaliação Econômica em Saúde

Dados da avaliação econômica apresentada pelo proponente:

Enzalutamida em monoterapia (UAT 142)

- ❑ **Tipo de estudo:** Custo-efetividade / custo-utilidade.
- ❑ **Comparador:** Castração química com TPA (leuprorrelina).
- ❑ **Resultado:** RCEI de R\$ 296.633/AVG e RCUI de R\$ 309.086/AVAQ (PF 0%);
RCEI de R\$ 372.377/AVG e RCUI de R\$ 388.010/AVAQ (PF 18%).

Enzalutamida + leuprorrelina (UAT 143)

- ❑ **Tipo de estudo:** Custo-efetividade / custo-utilidade.
- ❑ **Comparador:** Castração química com TPA (leuprorrelina).
- ❑ **Resultado:** RCEI de R\$ 133.123/AVG e RCUI de R\$ 136.625/AVAQ (PF 0%).
RCEI de R\$ 167.021/AVG e RCUI de R\$ 171.414/AVAQ (PF 18%).

Limitações (UAT 142 e UAT 143):

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

Análise de Impacto Orçamentário

Enzalutamida em monoterapia (UAT 142)

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

☐ Análise principal sem considerar concorrência de market share com TPA

- **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 2.501 pacientes.
- **Comparadores:** TPA (leuprorrelina, gosserelina, triptorrelina e degarelix);

Observação clínica.

- **Fonte de custos:** CMED PF 18% (publicada em 03/09/2024).

- **Difusão:**

Enzalutamida sem concorrência com TPA	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Enzalutamida	5%	7,5%	10%	12,5%	15%
TPA	70%	70%	70%	70%	70%
Observação clínica	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
Média anual de 662 pacientes tratados com enzalutamida em monoterapia.					

- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 607,30 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 121,46 milhões.

Análise de sensibilidade calculada pelo parecerista

☐ Análise de sensibilidade considerando uma pequena concorrência de market share com TPA

- **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 2.501 pacientes.
- **Comparadores:** TPA (leuprorrelina, goserelina, triptorrelina e degarelix);

Observação clínica.

- **Fonte de custos:** CMED PF 18% (publicada em 03/09/2024).

▪ Difusão:	Enzalutamida concorrendo com TPA	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
	Enzalutamida	7%	11,5%	16%	20,5%	25%
	TPA	68%	66%	64%	62%	60%
	Observação clínica	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
	Média anual de 1072 pacientes tratados com enzalutamida em monoterapia.					

- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 962,10 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 192,42 milhões.

Análise de Impacto Orçamentário

Enzalutamida + leuprorrelina (UAT 143)

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS

- ❑ **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 2.501 pacientes.
- ❑ **Comparadores:** TPA (leuprorrelina, gosserelina, triptorrelina e degarelix);
Observação clínica.
- ❑ **Fonte de custos:** CMED PF 18% (publicada em 03/09/2024).
- ❑ **Difusão:** Evolução de 10% a 35% em cinco anos – média anual de 1.599 pacientes tratados com enzalutamina + leuprorrelina.
- ❑ **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 1,46 bilhões em 5 anos, média anual de R\$ 291,03 milhões.

Considerações sobre a AIO (UAT 142 e UAT 143)

- ☐ A estimativa de impacto orçamentário é imprecisa devido às incertezas quanto à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, market share e custeio.
- ☐ Deste modo, os resultados relatados podem subestimar ou superestimar de maneira importante o impacto orçamentário.
- ☐ Dados epidemiológicos futuros e a atualização de diretrizes relevantes podem contribuir para a redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.

Análise de Impacto Orçamentário

Cenário conjunto (UAT 142 + UAT 143)

Análise de sensibilidade calculada pelo parecerista

Em vista da submissão simultânea de enzalutamida em monoterapia (UAT 142) e enzalutamida + leuprorrelina (UAT 143) para a mesma indicação, realizou-se análise de sensibilidade considerando a incorporação conjunta de ambas as modalidades de terapia, utilizando informações de custo CMED PF 18% e PF 0%.

- ❑ **População alvo:** Calculada pelo método epidemiológico, média anual de 2.501 pacientes.
- ❑ **Intervenções:** enzalutamida + leuprorrelina;
enzalutamida em monoterapia.
- ❑ **Comparadores:** TPA (leuprorrelina, goserelina, triptorrelina e degarelix);
Observação clínica.

Análises de sensibilidade calculada pelo parecerista

☐ Market share:

Período	Enzalutamida +leuprorrelina	TPA isolado	Enzalutamida monoterapia	Observação clínica
2025	10,0%	60,0%	5,0%	25,0%
2026	20,0%	50,0%	7,5%	22,5%
2027	25,0%	45,0%	10,0%	20,0%
2028	30,0%	40,0%	12,5%	17,5%
2029	35,0%	35,0%	15,0%	15,0%

☐ Impacto orçamentário incremental:

- ✓ Cenário PF 18%: R\$ 2,06 bilhões em 5 anos, com média anual de R\$ 412,49 milhões;
- ✓ Cenário PF 0%: R\$ 1,65 bilhões em 5 anos, com média anual de R\$ 329,12 milhões.

Recomendações Preliminares – Motivações para as

UATs 142 e 143

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – MOTIVAÇÃO - Enzalutamida em **monoterapia**

A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da enzalutamida em monoterapia para o tratamento do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco é baseada em um ensaio clínico randomizado (estudo EMBARK), com três braços (enzalutamida em monoterapia, enzalutamida + leuprorrelina e leuprorrelina + placebo), cujos resultados indicam incertezas acerca dos efeitos da enzalutamida em monoterapia na sobrevida global, na incidência de eventos adversos graves e na deterioração da qualidade de vida, podendo ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos.

Assim, não obstante os achados relativos à possibilidade de aumento da sobrevida livre de metástases e da sobrevida livre de progressão do PSA, subsistem incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito (evidências de certeza baixa a muito baixa).

Continuação - RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – MOTIVAÇÃO - Enzalutamida em monoterapia

Ressalta-se que **não foi identificado nenhum outro estudo** que tivesse comparado a enzalutamida em monoterapia com outras opções disponíveis na saúde suplementar. Nesse sentido, inexistem, até o momento, evidências robustas de eficácia e segurança para a incorporação da enzalutamida em monoterapia para o tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco ao Rol, **cabendo aguardar a participação social ampliada para obtenção de subsídios que possam agregar informação relevante à análise.**

As estimativas econômicas possuem incertezas relacionadas à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, *market share* e custeio. A análise de impacto orçamentário apontou para direção de aumento de gasto da ordem de R\$ 121,5 milhões a R\$ 191,4 milhões, em média, ao ano, no horizonte temporal de cinco anos, para o atendimento de cerca de 2.500 pessoas a cada ano (média). Os resultados dos cenários variaram conforme a concorrência ou não da tecnologia com a terapia padrão.

RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR – MOTIVAÇÃO - Enzalutamida + leuprorrelina

A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da enzalutamida associada à leuprorrelina para o tratamento do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco é baseada em um ensaio clínico randomizado (estudo EMBARK), com três braços (enzalutamida em monoterapia, enzalutamida + leuprorrelina e leuprorrelina + placebo), cujos resultados indicam que a enzalutamida associada à leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida global, a sobrevida livre de metástase, o tempo até a progressão do PSA e tem pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (moderada certeza da evidência).

De outro giro, pode aumentar a incidência de eventos adversos graves e pode piorar a qualidade de vida (baixa certeza da evidência).

Logo, tendo em vista que ainda existem incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito (evidências de baixa a moderada) e que não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida associada à leuprorrelina com outras opções disponíveis na saúde suplementar, **entende-se necessário colher mais subsídios através da participação social ampliada** para fins de análise conclusiva acerca da proposta de atualização do Rol em pauta.

As estimativas econômicas possuem incertezas relacionadas à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, *market share* e custeio. A análise de impacto orçamentário apontou para direção de aumento de gasto da ordem de R\$ 291,3 milhões (média anual), para o atendimento de cerca 2.500 pessoas ao ano, no horizonte temporal de cinco anos.



DISQUE ANS
0800 701 9656



Formulário eletrônico
www.gov.br/ans



Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105



[ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)



[@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)



[company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)



[@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)



[ansreguladoraoficial](https://www.youtube.com/ansreguladoraoficial)

Audiência Pública nº 49

22/11/2024

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
3	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
4	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
5	CARLA DE FIGUEIREDO SOARES	ANS
6	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
7	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
8	FELIPE UMEDA VALLE	CAECS/ANS
9	FLAVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
10	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
11	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
12	LUCAS OKUMURA	ASTELLAS
13	LUCIANA CHAMAS DA SILVA	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
14	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL
15	MARCELO LUIZ PEDROSO	ASPEC
16	MARTA SUNDFELD	ANS
17	MIRIAN CARVALHO LOPES	ANS
18	PERLA SACHS KINDI	INSTITUTO ONCOGUIA
19	RICARDO K DA SILVA	UROMED
20	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
21	TIAGO FARINA MATOS	INDIVIDUAL