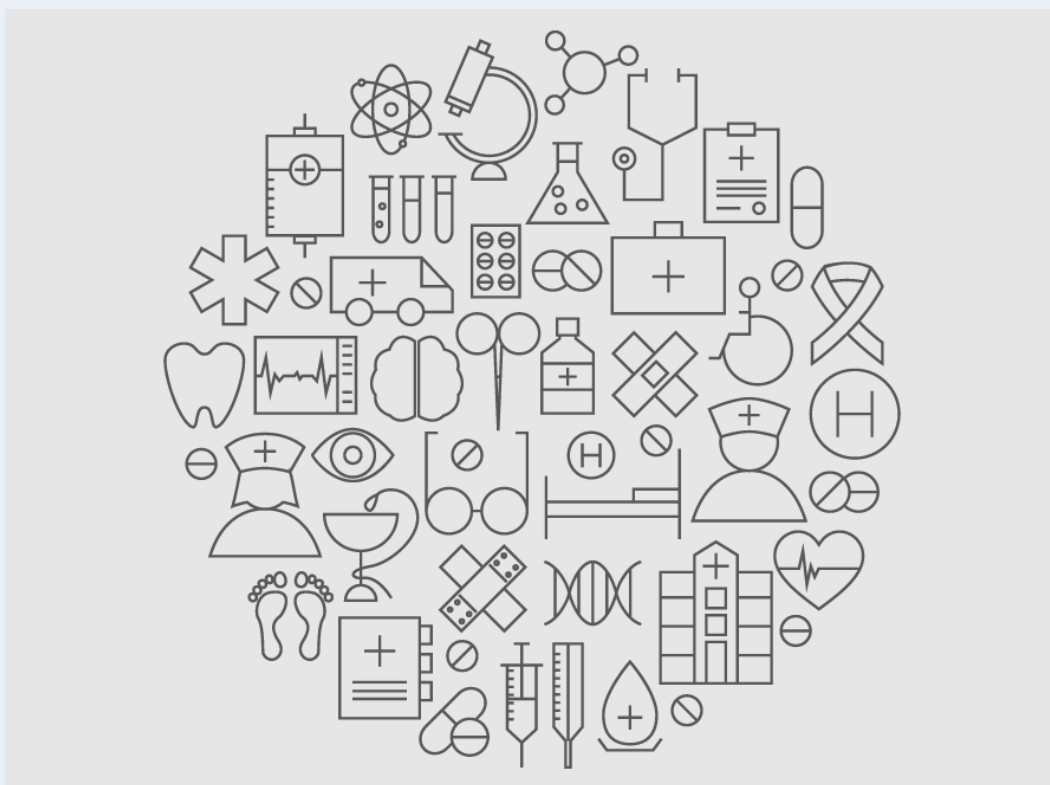


Relatório de Análise Crítica

Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

Enzalutamida em monoterapia para o
tratamento de câncer de próstata hormônio-
sensível não-metastático com recidiva
bioquímica de alto risco



Este *template* foi elaborado pelo Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês, como entrega do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, desenvolvido no âmbito do Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (PROADI-SUS), triênio 2021-23. O *template* foi elaborado a partir do modelo utilizado durante o processo de atualização do rol da ANS 2019/2020, e considerando as versões mais recentes das Diretrizes Metodológicas do Ministério da Saúde para elaboração de pareceres técnico-científicos¹, de revisões sistemáticas², de avaliações econômicas³ e de análises de impacto orçamentário⁴.

Em 2024, na vigência do projeto ‘Apoio às ações de Avaliação de Tecnologias em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar’, PROADI-SUS triênio 2024-26, o *template* foi atualizado para contemplar necessidades identificadas ao longo dos três anos da sua utilização. A versão atual foi reformatada e os seguintes componentes foram adicionados: resumo em linguagem acessível, resumo em inglês, resumo em espanhol, conteúdo sobre o processo de participação social referente à tecnologia, incluindo contribuições provenientes de consultas e audiências públicas, bem como dos debates realizados no âmbito das reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar (Cosaúde).

A necessidade de atualizações do conteúdo e do formato deste relatório será analisada continuamente pela ANS.

AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

Enzalutamida em monoterapia para o tratamento de
câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático
com recidiva bioquímica de alto risco

São Paulo - SP

Outubro/2024

Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO.....	8
2. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	8
3. RESUMO EXECUTIVO.....	11
4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	19
5. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	20
5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos.....	20
5.2. Tratamento recomendado.....	25
6. TECNOLOGIA.....	28
6.1. Fluxograma da linha de cuidado.....	28
6.2. Descrição.....	29
6.3. Ficha técnica.....	30
7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA.....	32
7.1. Pergunta estruturada.....	33
7.2. Critérios de elegibilidade.....	35
7.3. Busca por evidências.....	36
7.4. Seleção de estudos e extração de dados.....	43
7.5. Resultados.....	49
7.5.1 Características dos estudos incluídos.....	49
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos.....	55
7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.....	58
7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências.....	64
7.6 Discussão e conclusões.....	67
7.7 Elementos pós-texto.....	70
8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA.....	70

8.1 Métodos	72
8.2 Resultados	76
8.3 Discussão e conclusões	80
8.4 Elementos pós-texto	83
9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	84
9.1 Métodos	84
9.2 Resultados	94
9.3 Discussão e conclusões	101
9.4 Elementos pós-texto	103
10.1 Avaliação por outras agências de ATS	104
10.2 Considerações sobre a implementação	105
10.3. Conclusões	105
11. REFERÊNCIAS	107

ANEXOS EXTERNOS

- Checklist de análise crítica: avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Checklist de análise crítica: análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.
- Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
- Declaração de potenciais conflitos de interesses.
- Resumo Executivo em outros idiomas (inglês e espanhol).
- Tabela com custo e posologia dos medicamentos de terapia de privação androgênica considerada pelos PARECERISTAS.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Quadro 2. Resumo executivo.

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final.

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível (250 palavras).

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia.

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas).

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Quadro 15. Resultados, considerando desfechos de eficácia, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Quadro 26. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões.

Quadro 29. Elementos pós-texto.

Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO.

Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões.

Quadro 40. Elementos pós-texto.

Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.

1. IDENTIFICAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica de proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, ao custo-efetividade e ao impacto orçamentário da ENZALUTAMIDA EM MONOTERAPIA, para CÂNCER DE PRÓSTATA HORMÔNIO-SENSÍVEL NÃO-METASTÁTICO COM RECIDIVA BIOQUÍMICA DE ALTO RISCO, visando avaliar incorporação de nova tecnologia ou nova indicação de uso no Rol.

Quadro 1. Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento.

Nº de Protocolo (PAR)	Nº da Unidade de Análise Técnica (UAT)	Proponente
2024.2.000218	142	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA.

2. CONTEXTUALIZAÇÃO

Em abril de 2024, a Conitec (Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde) publicou um Relatório de Recomendação desfavorável para o uso da enzalutamida para pessoas com câncer de **próstata sensível à castração e metastático** (<https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/relatorios/2024/relatorio-preliminar-abiraterona-apalutamida-darolutamida-e-enzalutamida-para-o-tratamento-de-individuos-com-cancer-de-prostata-sensivel-a-castracao-e-metastatico-cpscm>).

Atualmente, a enzalutamida já está listada no Rol para o tratamento de:

- homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração,
- homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que receberam quimioterapia prévia com docetaxel,
- homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica, e
- homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm).

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, as agências de Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) ainda não divulgaram documentos com a análise dessa tecnologia para a população-alvo mencionada neste RAC.

O National Comprehensive Cancer Network (NCCN), em sua atualização de abril de 2024 das diretrizes para câncer de próstata, incluiu o estudo EMBARK em suas discussões⁵. O painel considerou como alternativa a adição de enzalutamida, com ou sem leuprorrelina, como opção de tratamento para pacientes de alto risco que atendam aos seguintes critérios: M0 pela imagem convencional; PSADT \leq 9 meses; PSA \geq 2 ng/mL acima do nadir após radioterapia ou \geq 1 ng/mL após prostatectomia radical, com ou sem radioterapia pós-operatória; e que não sejam candidatos a terapia direcionada à pelve⁵.

Apesar disso, o painel destacou algumas incertezas na análise dos dados. Eles indicaram a dificuldade em identificar quais pacientes, na prática clínica, foram de fato representados pelo estudo EMBARK⁵. O estudo excluiu, por exemplo, pacientes que tivessem feito uso de terapia hormonal ou quimioterapia citotóxica ou se, após prostatectomia radical, fossem considerados candidatos à radioterapia de resgate. Além disso, os especialistas notaram que muitos pacientes preferem adiar a terapia hormonal e seus efeitos adversos o máximo possível, o que dificulta a aplicação dos resultados⁵. O consenso entre os membros foi de que o máximo de terapias direcionadas à pelve deve ser administrado antes de se considerar o uso de enzalutamida para esses pacientes⁵. No geral, o painel acredita que o monitoramento até que haja um diagnóstico de doença metastática é a abordagem preferencial para pacientes com doença não metastática, recorrência bioquímica e sensível à castração, especialmente se não forem candidatos à terapia pélvica⁵. Entretanto, o tratamento com terapia de privação androgênica (TPA) isolado ou a enzalutamida, com ou sem leuprorrelina, também são opções válidas⁵.

Em 2024, uma atualização das diretrizes de câncer de próstata foi publicada em nome das seguintes associações: The European Association of Urology (EAU), European Association of Nuclear Medicine (EANM), European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO), European Society of Urogenital Radiology (ESUR), International Society of Urological Pathology (ISUP), International Society of Geriatric Oncology (SIOG)⁶. Neste documento, a enzalutamida, isolada ou em associação com a leuprorrelina, foi mencionada como opção de terapia antiandrogênica, fundamentada nos achados do

estudo EMBARK⁶. A decisão do painel de especialistas foi semelhante à da NCCN, recomendando a tecnologia para contexto de tratamento de resgate, em que a enzalutamida, associada ou não a TPA, pode ser oferecida para pacientes M0 com RBQ (recidiva bioquímica) de alto risco, definido como um tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses e um nível de PSA ≥ 2 ng/ml acima do nadir após radioterapia, ou ≥ 1 ng/ml após prostatectomia radical com ou sem radioterapia pós-operatória⁶.

Destaca-se que os medicamentos leuprolida e leuprorrelina muitas vezes são usados como sinônimos, como pode ser observado no Drug Bank (<https://go.drugbank.com/drugs/DB00007>). Na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), há um registro inativo de acetato de leuprolida pela Abbott Laboratórios do Brasil vencido em 05/2019. Para acetato de leuprorrelina, há três registros ativos, conforme tabela abaixo. Assim, deste ponto em diante, os medicamentos serão considerados sinônimos. O estudo clínico reporta leuprolida, mas as análises econômicas irão se referir à leuprorrelina, conforme registro ativo no país.

Nome do Produto	Princípio Ativo ou Descrição do Medicamento Notificado	Número do Processo	Empresa Detentora da Regularização	Situação da Regularização	Vencimento da Regularização
ELIGARD	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.031704/2 004-15	ADIUM S.A. - 55.980.684/0001-27	Ativo	02/2026
LECTRUM	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.115424/2 006-12	SANDOZ DO BRASIL INDÚSTRIA FARMACÊUTICA LTDA - 61.286.647/0001-16	Ativo	06/2027
LUPRON	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.067870/2 014-11	ABBVIE FARMACÊUTICA LTDA. - 15.800.545/0001-50	Ativo	05/2029
LECTRUM	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.005085/0 2-44	NOVARTIS BIOCIENTIAS S.A - 56.994.502/0001-30	Inativo	06/2007
LORELIN DEPOT	ACETATO DE LEUPRORRELINA	25351.035676/0 1-29	LABORATÓRIO QUÍMICO FARMACÊUTICO BERGAMO LTDA - 61.282.661/0001-41	Inativo	08/2018
LUPRON DEPOT	ACETATO DE LEUPROLIDA, ACETATO DE LEUPRORRELINA	25001.020628/8 5	ABBOTT LABORATÓRIOS DO BRASIL LTDA - 56.998.701/0001-16	Inativo	05/2019

Tradicionalmente, o conceito de recorrência bioquímica é o aumento do PSA sérico após terapia definitiva sem evidência de metástase por imagem convencional (tomografia e cintilografia óssea). Contudo, o ponto de corte para os valores de PSA são heterogêneos. Conforme revisão de literatura, documentos publicados por diferentes sociedades médicas como American Urology Association/American Society for Radiation Oncology/Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO), American Society of Clinical Oncology (ASCO), European Association of Urology/European Association of Nuclear Medicine/ European Society for Radiotherapy & Oncology/European Society of

Urogenital Radiology/International Society of Urological Pathology/International Society of Geriatric Oncology (EAU/EANM/ ESTRO/ESUR/ISUP/SIOG) e National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) propuseram diferentes critérios para estabelecer recidiva bioquímica e monitorar os níveis séricos de PSA ⁷.

A definição de recorrência bioquímica de alto risco proposta no estudo EMBARK foi aumento do PSA, onde alto risco foi definido como um tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses e um nível de PSA ≥ 2 ng por mililitro acima do nadir após a radioterapia, ou ≥ 1 ng por mililitro após prostatectomia radical, com ou sem radioterapia pós-operatória. 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 recorrência bioquímica 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.

A solicitação de incorporação da enzalutamida **em combinação com a leuprorrelina** para pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático em recidiva bioquímica no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar também está em análise pela ANS no mesmo período desta solicitação.

3. RESUMO EXECUTIVO

Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA
Enzalutamida em monoterapia.
INDICAÇÃO
Enzalutamida em monoterapia para o tratamento de pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.
INTRODUÇÃO
O câncer de próstata é uma neoplasia maligna com grande impacto na saúde pública, sendo a segunda neoplasia mais comum entre os homens. Estima-se que, entre os anos de 2020 e 2022, ocorreram 65.840 novos casos de câncer de próstata no Brasil a cada ano. Pode ser considerado um câncer de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente. No entanto, pacientes

com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) podem apresentar recidiva bioquímica (RBQ), caracterizada pelo aumento do antígeno prostático específico (PSA). Estima-se que cerca de 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco desenvolverão doença metastática, o que acarreta perda significativa de qualidade de vida e aumento dos custos. A alternativa de tratamento disponível no Brasil na saúde suplementar para o tratamento de pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco são as TPA (terapias de privação androgênica). A enzalutamida é uma possível opção terapêutica para estes pacientes.

PERGUNTA ESTRUTURADA

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>P (população): Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco* após terapia local</p> <p>I (intervenção): Enzalutamida em monoterapia</p> <p>C (comparadores): Placebo + TPA</p> <p>O (desfecho): Sobrevida livre de metástases (SLM) (desfecho primário) Sobrevida global (SG) Tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica Tempo até progressão do PSA Suspensão do tratamento na semana 36 Qualidade de vida Segurança (eventos adversos grau ≥3)</p> <p>S (desenhos de estudos): ECRs Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises</p>	<p>P (população): pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco</p> <p>I (intervenção): enzalutamida em monoterapia</p> <p>C (comparadores): placebo ou TPA (terapias de privação androgênica) disponíveis na saúde suplementar</p> <p>O (desfecho): <i>Primários</i> - Sobrevida global - Sobrevida livre de progressão - Eventos adversos graves <i>Secundários</i> - Quaisquer eventos adversos - Qualidade de vida</p> <p>S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e históricos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).</p>
EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>

<p>Uma revisão sistemática de literatura resultou em 2 artigos inclusos, ambos descrevendo os resultados do estudo EMBARK [20,21]. 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. Incluindo 1068 pacientes (355 com enzalutamida + TPA, 355 com enzalutamida monoterapia e 358 com TPA + placebo). O estudo EMBARK demonstrou que a enzalutamida em monoterapia resultou em melhora significativa na sobrevida livre de metástases (SLM) em comparação à TPA + placebo (<i>hazard ratio</i> [HR] 0,63, IC 95% 0,46 a 0,87, qualidade de evidência moderada), tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica (HR 0,54, IC 95% 0,41 a 0,71, qualidade de evidência moderada), e tempo até progressão do antígeno prostático específico (PSA, HR 0,33, IC 95% 0,23 a 0,49, qualidade de evidência alta), além de possibilitar a suspensão do tratamento a partir da 36ª semana em 85,9% dos casos (qualidade de evidência alta). Além disso, enzalutamida em monoterapia não impacta negativamente na qualidade de vida (HR 1,17 (IC 95% 0,98 a 1,39) ou aumenta os eventos adversos grau 3/4 (50,0% vs. 42,7%, qualidade de evidência moderada). Os resultados desse estudo são sem precedentes na terapia antineoplásica</p>	<p>Há evidências de certeza baixa a muito baixa, originadas de um ECR (EMBARK). Os resultados desse ECR indicam que a enzalutamida em monoterapia, quando comparada à leuprorrelina + placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • É incerto seu efeito na sobrevida global (HR 0,78; IC 95% 0,52 a 1,17; muito baixa certeza da evidência); • Pode aumentar a sobrevida livre de metástase (HR 0,63; IC 95% 0,46 a 0,87; baixa certeza da evidência); • Pode aumentar a sobrevida livre de progressão do PSA (HR 0,33; IC 95% 0,23 a 0,49; baixa certeza da evidência); • É incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves (RR 1,17; IC 95% 0,95 a 1,44; muito baixa certeza da evidência); • Pode ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,01; IC 95% 0,98 a 1,03; baixa certeza da evidência); • É incerto seu efeito no tempo até deterioração da qualidade de vida (HR 1,17; IC 95% 0,98 a 1,39; muito baixa certeza da evidência). <p>Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas do único estudo incluído e imprecisão das estimativas de efeito.</p> <p>Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas de efeito conhecidas.</p>
--	---

<p>para câncer de próstata, tendo implicações clínicas, humanísticas e econômicas significativas, sobretudo pela prevenção da progressão para o estágio metastático (evitando o significativo custo e impacto humanístico dessa fase da doença), além da possibilidade de interrupção segura do tratamento após a 37ª semana (que reduz o custo de tratamento).</p>	
AVALIAÇÃO ECONÔMICA	
<p>Foi realizada uma análise de custo-efetividade baseado em um modelo Semi-Markov para investigar a custo-efetividade de enzalutamida monoterapia <i>versus</i> TPA. Em relação à monoterapia com enzalutamida, observou-se um benefício incremental de 1,26 AVG e 1,21 AVAQ, com um custo incremental de R\$ 374.539,00 correspondendo a uma RCEI de R\$ 296.633,00 por AVG RCUI de R\$ 309.086,00 por AVAQ. Dado o histórico de incorporações da enzalutamida e outros novos agentes hormonais em linhas subsequentes com RCEI acima de R\$ 350.000,00/AVAQ, o PROPONENTE concluiu que a enzalutamida para a indicação estudada nessa análise é custo efetiva para o sistema de saúde suplementar do Brasil. No entanto, destaca-se que não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.</p>	
IMPACTO ORÇAMENTÁRIO	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>Estima-se 11 pacientes em tratamento com enzalutamida no primeiro ano, aumentando para 111 pacientes no quinto ano, simultaneamente, resultando em um impacto orçamentário que aumenta de R\$ 1.410.545 no primeiro ano para R\$ 13.141.438 no quinto ano (impacto total em 5 anos de R\$ 32.726.554). O impacto orçamentário por beneficiário de saúde suplementar foi calculado em R\$ 0,02 no primeiro ano, atingindo R\$ 0,22 no quinto ano. Esse impacto é significativamente atenuado pela alta</p>	<p>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 neste relatório podem subestimar ou superestimar de maneira importante o impacto orçamentário. Dados epidemiológicos futuros e atualização das diretrizes relevantes podem contribuir para a</p>

<p>proporção de pacientes que interrompem o tratamento na 37ª semana (85,9% na monoterapia). Adicionalmente, o custo de tratamentos subsequentes e metástases são altos, sendo mitigados pela terapia precoce mais efetiva.</p>	<p>redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.</p> <p>Para o cenário em que a enzalutamida não concorre com TPA, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 607.300.975,77 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos, correspondente a uma despesa média anual de R\$ 121.460.195,15 para uma população elegível de 2.501 pessoas, em média, ao ano.</p> <p>Já no cenário em que a enzalutamida concorreria com TPA, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 962.099.872,29 em comparação com o cenário atual, em um horizonte de cinco anos, correspondendo a uma despesa média anual de R\$ 192.419.974,46 para uma população elegível de 2.501 pessoas, em média, ao ano.</p> <p>Considerando a possível incorporação de ambas as terapias, enzalutamida em associação com leuporrelina e em monoterapia, os PARECERISTAS realizaram duas análises de sensibilidade. Com preço de aquisição de medicamentos considerando tabela CMED (PF 18%), o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 2.062.447.726,21 (média anual de R\$412.489.545,24), e com PF 0%, de R\$ 1.645.611.972,78 (média anual de 329.122.394,56).</p>
EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>

<p>A avaliação da enzalutamida para tratamento de CPHSnm com RBQ ainda não foi concluída por outras agências internacionais de incorporação de novas tecnologias em saúde. Neste contexto, o Brasil se posiciona entre os primeiros países a ter o medicamento submetido para análise.</p>	<p>As agências NICE (Inglaterra), CONITEC (Brasil), PBS (Austrália), SMC (Escócia), e HAS (França) não avaliaram esta tecnologia para a população proposta até o momento.</p> <p>CDA-AMC (Canadá) recebeu solicitação para avaliar a enzalutamida para câncer de próstata sensível à castração, não metastático, em recorrência bioquímica.</p>
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p>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 2,28 e 2,22 anos, respectivamente. Estes resultados são sem precedentes em comparação com outras incorporações recentes de tratamentos para câncer de próstata. Além disso, a análise indica que o tratamento é custo efetivo no contexto da saúde suplementar brasileira. 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</p>	<p>Apenas um ECR com três braços foi encontrado, avaliando enzalutamida + leuprorrelina <i>versus</i> leuprorrelina + placebo <i>versus</i> enzalutamida em monoterapia.</p> <p>A enzalutamida em monoterapia pode aumentar a sobrevida livre de metástases, a progressão do PSA e ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos.</p> <p>Seu efeito é incerto na sobrevida global, na incidência de eventos adversos graves e na piora da qualidade de vida.</p> <p>Devido às limitações metodológicas do estudo e a imprecisão dos resultados, há limitações quanto as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com a leuprorrelina. Além disso, não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida em monoterapia com outras opções disponíveis na saúde suplementar.</p> <p>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</p>

<p>para CPHSnm no rol de procedimentos da ANS.</p>	<p>tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, market share e custeio. Deste modo, os resultados relatados neste relatório podem subestimar ou superestimar de maneira importante o impacto orçamentário. Dados epidemiológicos futuros e atualização das diretrizes relevantes podem contribuir para a redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.</p> <p>Para o cenário em que a enzalutamida não concorre com TPA, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 607.300.975,77 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos, correspondente a uma despesa média anual de R\$ 121.460.195,15 para uma população elegível de 2.501 pessoas, em média, ao ano.</p> <p>Já no cenário em que a enzalutamida concorreria com TPA, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 962.099.872,29 em comparação com o cenário atual, em um horizonte de cinco anos, correspondendo a uma despesa média anual de R\$ 192.419.974,46 para uma população elegível de 2.501 pessoas, em média, ao ano.</p>
--	--

Quadro 3. Participação social e recomendações preliminar e final

[Apresentar de forma resumida o processo de análise das contribuições durante a consulta pública disponibilizada após a recomendação preliminar, bem como insumos da audiência pública, quando realizada. Apresentar de forma resumida as contribuições da sociedade recebidas durante as reuniões da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar- Cosaúde. Informar dados sobre as recomendações preliminar e final da ANS.]

REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO PRELIMINAR
<p>Informar número e data da primeira reunião da Cosaúde.</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre as apresentações realizadas (ANS, proponente, contrapontos e outras).</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionados à tecnologia, à condição de saúde e ao Relatório de Análise Crítica (RAC).</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.</p>
RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA ANS
<p>Informar número e data da reunião da DICOL.</p> <p>Informar a recomendação preliminar referente à tecnologia, incluindo a motivação.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.</p>
CONSULTA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Consulta Pública.</p> <p>Apresentar resumo da análise quantitativa: nº contribuições por tipo de opinião e quantidade de contribuições por perfil do contribuinte (dois maiores %) e o resumo dos principais argumentos favoráveis e desfavoráveis à incorporação conforme RCP.</p> <p>Apresentar resumo da análise qualitativa: resumo das principais contribuições de teor técnico-científico.</p> <p>Indicar se estas contribuições direcionaram ou não modificações na recomendação final.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas do Relatório de Consulta Pública e da gravação disponível no YouTube da reunião de apresentação do RCP na Cosaúde.</p>
AUDIÊNCIA PÚBLICA
<p>Informar número e data da Audiência Pública.</p> <p>Apresentar resumo dos principais argumentos discutidos na Audiência Pública.</p> <p>Tais informações poderão ser retiradas da gravação disponível no YouTube.</p>
REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE – DISCUSSÃO FINAL
<p>Informar número e data da reunião da Cosaúde referente à tecnologia</p> <p>Comentar, resumidamente, sobre a apresentação do Relatório de Consulta Pública (RCP) pela ANS.</p> <p>Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de saúde e ao RCP.</p>

Tais informações poderão ser retiradas do Relatório da Reunião e da gravação disponível no YouTube.

RECOMENDAÇÃO FINAL DA ANS

Informar número e data da reunião da DICOL.

Informar a recomendação final referente à tecnologia, incluindo a motivação.

Tais informações poderão ser retiradas do Processo SEI e da gravação da reunião da DICOL disponível no YouTube.

4. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL

Quadro 4. Resumo em linguagem acessível

Por que este relatório foi feito?

Este relatório de análise crítica foi feito para descobrir os benefícios, riscos e custos da enzalutamida sozinha para o tratamento de adultos com câncer de próstata sem metástase, com os níveis de testosterona baixos, mas com aumento dos níveis do PSA (antígeno prostático específico).

O que é o câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco e como ele é tratado?

- O câncer de próstata é o segundo câncer de diagnóstico mais comum em homens e no Brasil foram registradas 15.841 mortes relacionadas a essa doença em 2020.
- O câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica (CPHSnm RBQ) é um tipo de câncer de próstata que não se disseminou para outros órgãos e, embora o tratamento mantenha os níveis de testosterona baixos (hormônio produzido nos testículos), ainda assim ocorre um aumento nos níveis de PSA (uma proteína produzida pelas células da próstata, cuja elevação indica alterações na glândula). Esse aumento dos níveis de PSA após o tratamento é chamado de recidiva bioquímica. Além disso, esses pacientes teriam maior probabilidade de desenvolver metástases.
- O tratamento disponível é a terapia de privação androgênica (TPA, medicamentos que bloqueiam a produção dos hormônios andrógenos como a testosterona ou retirada dos testículos), mas pode causar reações adversas importantes.
- A enzalutamida, nome comercial Xtandi®, é um inibidor dos receptores dos hormônios andrógenos, sendo um possível tratamento pra pessoas com CPHSnM RBQ de alto risco.

Como este relatório foi feito?

Este relatório envolveu a busca e avaliação das melhores evidências científicas acerca do efeito da enzalutamida para pacientes com CPHSnm RBQ de alto risco, bem como a avaliação dos custos deste medicamento e o impacto nos planos de saúde caso ele seja disponibilizado.

Quais foram os principais resultados encontrados?

Foram consideradas evidências de um ensaio clínico com três grupos comparadores que avaliou o uso da enzalutamida sozinha, da leuprorrelina + placebo e da enzalutamida + leuprorrelina em 1.068 participantes com CPHSnm em RBQ de alto risco. A enzalutamida pode aumentar o tempo que a pessoa vive sem que o câncer se espalhe ou que o PSA piore, e pode causar pouco ou nenhum evento adverso. Não é possível ter certeza do seu efeito no tempo total que a pessoa vive, na causa de eventos adversos graves e no tempo até a qualidade de vida piorar.

Esses resultados indicam que existem incertezas quanto à eficácia e segurança da enzalutamida, devido a problemas metodológicos do estudo (os participantes sabiam se estavam recebendo o medicamento ou placebo, muitos participantes foram perdidos ao longo do estudo) e precisão dos dados.

5. CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de próstata é frequentemente assintomático em estágios iniciais apresentando curso indolente na maioria dos casos. Essa é uma janela de oportunidade crucial para tratamento, visando manter o paciente assintomático e preservar sua qualidade de vida. A intervenção precoce pode prevenir a evolução para estágios mais avançados, que é frequentemente associado a sintomas relacionados ao aumento da próstata (como retenção urinária), metástases (mais frequentemente para o esqueleto axial), comprometimento significativo da qualidade de vida e até o óbito [22].

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 11].

5.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

Em todo o mundo, o câncer de próstata é o segundo câncer de diagnóstico mais comum em homens e a quinta maior causa de óbitos por câncer em homens [2,3]. A mediana de idade ao diagnóstico é 66 anos, com muitos pacientes ainda em idade produtiva ao diagnóstico [1].

Para o triênio de 2023 a 2025, o INCA estima que o Brasil terá 71.730 novos casos de câncer de próstata, correspondendo a um risco estimado em 67,86 novos casos a cada 100 mil homens [23]. O câncer de próstata é o câncer de maior incidência em homens no Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, correspondendo a 30,0% de todos os novos diagnósticos [23]. A incidência do câncer de próstata varia significativamente entre as diferentes regiões do Brasil, embora continue sendo o mais incidente entre os homens em todas as regiões, excluindo o câncer de pele não melanoma.

Em 2020, o Brasil registrou um total de 15.841 óbitos decorrentes de câncer de próstata, o que equivale a uma taxa de 15,30 mortes para cada 100 mil homens [23].

A suspeita da doença comumente acontece após um exame de sangue com elevação no Antígeno Prostático Específico (PSA), ou após um exame de toque retal [24]. No entanto, o diagnóstico definitivo é obtido após uma biópsia da próstata. Nesse momento, o câncer é estadiado com base na Classificação de Tumores Malignos de Tumor, Linfonodo, Metástase (TNM) [4,5].

Ao ser diagnosticado, o câncer de próstata pode ser classificado como localizado, localmente avançado ou metastático, de acordo com o sistema de classificação TNM [4,5]. O câncer de próstata localizado é aquele que está completamente contido dentro da glândula prostática e não se disseminou para outras partes do corpo. O câncer de próstata localmente avançado denota um câncer que rompeu a cápsula da glândula prostática e pode ter se espalhado para o tecido ao redor da próstata, vesículas seminais, órgãos próximos como o reto ou colo da bexiga, ou linfonodos adjacentes à glândula prostática. Um paciente com câncer de próstata localizado ou localmente avançado é considerado portador de câncer de próstata não-metastático.

Muitos cânceres de próstata são dependentes de andrógenos, tornando a redução da quantidade desses hormônios no corpo ou o bloqueio de sua ação, por meio da terapia de privação androgênica (TPA), uma terapia eficaz. Nesse contexto, a doença é descrita como câncer de próstata dependente de andrógenos, câncer de próstata sensível à castração ou câncer de próstata hormônio-sensível (CPHS) [26]. Em pacientes que ainda não receberam TPA ou qualquer outro tratamento hormonal, o câncer é por vezes referido com câncer de próstata hormônio-naïve, castração-naïve ou virgem de castração [27].

Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) podem progredir de três formas diferentes. Essa progressão pode estar relacionada à recidiva bioquímica (RBQ), também chamada recorrência bioquímica [30], ou à presença de metástases. RBQ é caracterizada por um aumento no PSA, com ou sem metástase identificável clínica ou radiologicamente.

Nem todo paciente com câncer de próstata vai progredir através de cada estágio da doença. Em um estudo com 1.643 pacientes com doença localizada no Reino Unido, 3,8% desenvolveram metástases em menos de 10 anos do diagnóstico [31]. A taxa de progressão para a doença metastática foi 6,3 por 1.000 pessoas-ano em pacientes que fizeram radioterapia (RT), e 2,4 por 1.000 pacientes-ano em pacientes que fizeram cirurgia [31]. Embora não se saiba quanto tempo os pacientes ficam em cada estágio, na média, pacientes progridem para câncer de próstata resistente à castração dentro de 12 meses do desenvolvimento da doença metastática sensível à castração, quando tratados com TPA em monoterapia [32–34].

Recidiva bioquímica (RBQ) é um estado clínico caracterizado pelo aumento no PSA sérico, com ou sem sinais de progressão clínica ou radiológica, sendo utilizados pontos de corte de PSA, conforme discutido abaixo. O risco de RBQ varia de acordo com características clinicopatológicas ao diagnóstico, como o escore de Gleason, tempo de duplicação do PSA (ou seja, o número de meses necessários para que o PSA aumente duas vezes) [7], assim como o estadiamento clínico e o status de margem cirúrgica, quando a prostatectomia é realizada.

Em pacientes que fizeram RT primária, a definição mais utilizada para RBQ é o critério de Phoenix, definindo RBQ como um aumento do PSA em ≥ 2 ng/mL após atingir o nadir, com ou sem hormonioterapia [40], critério utilizado pela National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Association of Urology (EAU) e Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) [4,37,38].

Em pacientes que fizeram prostatectomia radical, a NCCN define RBQ como falha do PSA em cair para níveis indetectáveis (persistência de PSA) ou PSA indetectável após a prostatectomia com um PSA detectável subsequente que aumenta em 2 ou mais determinações (recorrência de PSA) ou que aumenta para $\text{PSA} > 0,1$ ng/mL [4]. Já a EAU, considera que o ponto de corte que melhor prediz o risco de futuras metástases após a prostatectomia radical é o $\text{PSA} > 0,4$ ng/mL que continua aumentando [38]. A SBOC não utiliza uma definição específica de RBQ após prostatectomia radical [37].

Aproximadamente 27%-53% dos pacientes com câncer de próstata apresentam RBQ após tratamento com prostatectomia ou RT [6]. No entanto, o risco de progressão com metástases e óbito varia em função de fatores como o tempo de duplicação do PSA, o escore de Gleason e o tempo entre cirurgia e RBQ [40,41].

Há uma falta de consenso entre as diretrizes clínicas e ensaios clínicos sobre a definição de RBQ de alto risco, embora a maioria das diretrizes utilizem o tempo de duplicação do PSA como um fator determinante de RBQ de alto risco [42–44]. Uma associação clara entre o tempo de duplicação do PSA

após a terapia primária e desfechos oncológicos foi observada em muitos estudos, validando a importância prognóstica desse marcador [45–48].

Devido à clara associação entre tempos mais baixos de duplicação do PSA e piores desfechos clínicos, a definição de RBQ utilizada na maioria dos ensaios clínicos recentes inclui o tempo de duplicação do PSA. No contexto de CPHSnm, tanto os estudos recentes TAX3503 e EMBARK, utilizam tempo de duplicação ≤ 9 meses como parte de sua definição de RBQ de alto risco.

Nos casos com RBQ de alto risco, o aumento no PSA indica não apenas a recorrência do câncer de próstata, como um aumento no risco metástases, morbidade e mortalidade [55]. Um estudo multi-institucional americano com 657 pacientes apontou um aumento na mortalidade com maiores níveis de PSA pré-RT [18].

Aproximadamente 30% dos pacientes com aumento de PSA após a terapia primária vão desenvolver metástases e morrer por conta do câncer de próstata [56,57]. Além disso, aproximadamente 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco evoluirão com doença metastática [58], e um em cada três morrerão como resultado da recorrência [17]. Evitar o desenvolvimento de câncer de próstata metastático é um alvo importante do tratamento, pois as metástases estão associadas à doença terminal, pior qualidade de vida e maior impacto dos sintomas [59]. Esses fatores ressaltam a importância de tratamentos que possam evitar as fases tardias da jornada dos pacientes com câncer de próstata.

A correlação entre o tempo de duplicação do PSA e a sobrevida livre de metástases (SLM) é clara na literatura – tempos menores estão relacionados à menor SLM (Tabela 3) [17,47]. Além disso, também há uma clara relação entre o tempo de duplicação do PSA e o risco de óbito relacionado ao câncer de próstata [17,45,47]. Em pacientes com tempo de duplicação de PSA abaixo de 15 meses, o câncer de próstata pode estar relacionado a 90% de todos os óbitos no seguimento de longo prazo, em até 15 anos [57].

Já em pacientes com tempo de duplicação do PSA abaixo de 9 meses, critério utilizado no estudo EMBARK, o prognóstico é ainda pior. Em pacientes com tempo de duplicação do PSA entre 3 e 9 meses, a SLM aos 5 anos é de apenas 27% (16-39%), e naqueles com tempo de duplicação < 3 meses, a SLM aos 5 anos é 5% (1-21%), com SLM mediana de 1 ano [17]. Esses achados mostram a alta correlação entre o tempo de duplicação do PSA e o prognóstico, e reforçam a validade do ponto de corte abaixo de 9 meses como indicando maior risco de metástase ou óbito.

SLM é um desfecho clínico relevante por si só, uma vez que as metástases estão associadas a um impacto clínico e econômico significativo, com maior carga de sintomas, pior qualidade de vida, maior utilização de recursos em saúde e risco de óbito [59]. Em muitos casos, evitar a progressão da doença para um estágio metastático pode diretamente prolongar a vida do paciente, dado que as metástases, especialmente ósseas, estão associadas a complicações graves que podem acelerar o declínio clínico e levar a uma mortalidade mais precoce.

Um estudo publicado por Crook et al., 2022 [60] comparou a qualidade de vida em pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco que receberam TPA intermitente (n=690), comparada a pacientes com TPA contínua (n=696). Na avaliação de base, a escala *European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Quality of Life* (EORTC QLQ-C30) era similar para a maior parte dos itens entre os grupos, sem diferenças clinicamente significativas. Após 5 anos de tratamento, a terapia intermitente foi associada a uma tendência para melhores pontuações nos domínios funcionais (funcionalidade física, desempenho funcional e estado de saúde global), mas as diferenças em comparação com o grupo de terapia contínua não foram estatisticamente significativas. Porém, para os itens relacionados aos sintomas, a terapia intermitente foi associada a pontuações significativamente melhores para ondas de calor ($p<0,001$), desejo de atividade sexual ($p<0,001$) e sintomas urinários ($p=0,006$), com tendência de melhora no nível de fadiga ($p=0,07$) [60].

Em um ensaio randomizado de fase 3, Duchesne et al., 2016 [61] avaliaram o efeito de TPA imediata, comparada a TPA tardia na qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), utilizando o EORTC QLQ-C30 e o *Prostate Cancer Questionnaire* (PR-25) em pacientes com câncer de próstata assintomático incurável (n=293). Tanto no grupo de tratamento imediato como no tardio, houve uma deterioração lenta, mas constante na qualidade de vida global, no funcionamento físico e no desempenho funcional desde o início do estudo ao longo do período de 5 anos. Os níveis de dor e fadiga também aumentaram lenta, mas continuamente ao longo do tempo nestes pacientes. A Figura 4 mostra o impacto da TPA tardia e imediata na atividade sexual, apontando que ambas são associadas a uma deterioração na atividade sexual, porém o início imediato tendo efeito mais precoce.

O câncer de próstata é uma das neoplasias com maior risco de desenvolver metástases ósseas, atingindo 29,2% em 10 anos [62]. Essas metástases estão vinculadas a piores desfechos em termos clínicos e de qualidade de vida, incluindo anemia, maior susceptibilidade a infecções, fraturas e dor óssea [8,9].

Em pacientes com câncer de próstata metastático, a metástase óssea ocorre em 84% dos casos [63]. Outros sítios comuns de metástase incluem linfonodos (11%), fígado (10%) e pulmão (9%). Adicionalmente, a doença avançada pode levar a complicações como obstrução urinária, hematúria e insuficiência renal [77].

Utilizando a escala EORTC QLQ-C30, observou-se que pacientes com metástase apresentaram as menores pontuações funcionais, variando de 61,2 a 72,7 em capacidade de lidar com emoções e interações sociais, respectivamente [10]. Esses domínios mostraram variações estatisticamente significativas entre diferentes estágios do câncer ($p < 0,001$). Na escala de sintomas, pacientes em estágios avançados manifestaram os sintomas mais severos, como fadiga, constipação, dor e insônia, comparados a outros grupos do estudo. Esses resultados evidenciam o impacto substancial das metástases na deterioração da qualidade de vida [78].

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 11 a 21].

5.2. Tratamento recomendado

A maioria das diretrizes terapêuticas não apresentam recomendações específicas sobre o tratamento de RBQ de alto risco no câncer de próstata não-metastático. Nos casos com orientações específicas, a maioria das publicações foi feita anteriormente à publicação do estudo EMBARK, não contendo, portanto, as evidências científicas mais atualizadas [5,28,36–38,43,55].

Nos Estados Unidos, o NCCN de 2024 já contempla a recomendação de enzalutamida para pacientes com RBQ de alto risco [68]. Segundo o NCCN [68], enzalutamida com ou sem leuprorrelina pode ser recomendada para pacientes que apresentam os seguintes critérios de alto risco: M0 por imagem convencional; tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses; PSA ≥ 2 ng/mL acima do nadir após RT ou ≥ 1 ng/mL após RP com ou sem RT pós-operatória; e não considerado candidato à terapia dirigida à pelve. Esses são os critérios utilizados no EMBARK, que também são propostos como critérios para utilização da enzalutamida neste dossiê.

Em pacientes com RBQ após prostatectomia radical, em diretrizes que ainda não contemplaram os resultados do EMBARK, a RT de resgate com ou sem TPA é recomendada pelas diretrizes da ESMO (2021) [73], ccAFU (2020) [74] e AWMF (2020) [75]. O NICE (2021) [76] recomenda a monoterapia de RT de salvamento. A monoterapia com TPA é recomendada pelas diretrizes europeias AIOM (2021) [77], SEOM (2012) [78] e NICE (2021) [79], e pelas diretrizes dos EUA AUA/ASTRO/SUO (2021) [80] e ASCO (2021) [43]. O uso intermitente de TPA é recomendado tanto pelas diretrizes ASCO (2021) [43]

quanto pela AUA/ASTRO/SUO (2021) [80] dos EUA. A participação em um ensaio clínico também é recomendada pelas diretrizes AUA/ASTRO/SUO (2021) [80], SEOM (2012) [78] e NICE (2021) [79].

Nos casos com RBQ após RT, em diretrizes que ainda não contemplaram os resultados do EMBARK, o monitoramento dos níveis séricos de PSA é recomendado pelas diretrizes Pan-Europeias da EAU [55]. Em pacientes com RBQ após tratamento com RT, o uso de RP de salvamento é recomendado pelas diretrizes Pan-Europeias da EAU (2021) [55] e pela ESMO (2020), pelas diretrizes AWMF (2021) [75], SEOM (2021) [78], HESMO (2021) [81]. O uso de TPA é recomendado pela maioria das diretrizes europeias e americanas (ESMO [2020] [73], AWMF [2021] [75], AIOM [2021] [77], SEOM [2012] [78], HESMO [2021] [81], ASCO [2021] [43]). As diretrizes americanas ASCO (2021) [43] e as diretrizes europeias da ESMO (2020) [73] sugerem o uso de TPA intermitente.

No Brasil, a SBOC (2022) [37], com recomendações também anteriores à publicação do estudo EMBARK, orienta que, nos casos com RBQ e recidiva no leito prostático, pode ser indicada RT de resgate, podendo também a RT ser expandida até cadeias de drenagem pélvica, diminuindo o risco de recorrências sistêmicas [37]. Contudo, o impacto na SG é controverso, especialmente em homens idosos ou com comorbidades significativas. A SBOC também recomenda considerar a associação de TPA por 6 meses com uso de agonista ou antagonista de LHRH neste cenário, especialmente em casos de PSA pré-RT acima de 0,6 ng/mL, pacientes que realizarão RT pélvica e naqueles com doença macroscópica detectada na loja prostática em exames de imagem. Com relação à prostatectomia de resgate, a SBOC aponta que pode ser uma opção nos pacientes tratados inicialmente com RT e que apresentam recidiva local confirmada por biópsia. No entanto, deve-se discutir os riscos e benefícios do procedimento, já que a morbidade e o risco de efeitos adversos são elevados. Em pacientes com doença de alto grau, Gleason 8-10, tempo de duplicação de PSA menor que 6 meses, a SBOC aponta que o uso de agonista ou antagonista de LHRH de forma precoce pode ter impacto no desfecho clínico, devendo-se ponderar os riscos e benefícios.

A TPA, também conhecida como terapia hormonal, tem como objetivo reduzir os níveis de andrógenos, como a testosterona, que podem estimular o crescimento das células tumorais no câncer de próstata. Dessa forma, o tratamento visa reduzir a progressão da doença e controlar os sintomas. A TPA pode ser alcançada por meio de medicamentos que bloqueiam a produção ou ação dos andrógenos, ou, menos comumente, pela orquiectomia (remoção cirúrgica dos testículos), e pode ser feita de forma contínua ou intermitente [38,68].

Embora seja de baixo custo e efeito imediato, a orquiectomia é irreversível, podendo ter efeitos psicológicos e físicos significativos, como alterações do humor, perda da libido, impotência e alterações físicas corporais, não sendo mais utilizada comumente [38,68]. A castração medicamentosa pode ser feita com agonistas ou antagonistas do LHRH, sendo uma opção reversível, diferentemente da orquiectomia, permitindo a adaptação ou interrupção do tratamento (Tabela 4).

Apesar dos recentes avanços nas opções de tratamento para o câncer de próstata, os tratamentos são limitados para pacientes que apresentam RBQ, mas não têm metástases evidentes após o tratamento definitivo com RT ou prostatectomia radical [83]. Para pacientes com CPHSnm RBQ e de alto risco, as diretrizes recomendam tratamento sistêmico com terapias hormonais, incluindo TPA, terapias antiandrogênicas ou inibidores da síntese de andrógenos, que além de possuírem eficácia limitada, apresentam efeitos adversos significativos [18].

Atualmente, não há novas terapias hormonais disponíveis para RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm que requerem tratamento sistêmico, limitando os pacientes à TPA, representando uma oportunidade de novos tratamentos para impedir o surgimento de metástases [5]. Para esses pacientes, não há um consenso clínico geral sobre o momento ótimo para a TPA, seja como tratamento precoce para retardar a progressão e prolongar a sobrevida ou como tratamento tardio, após o surgimento de metástases, para diminuir o risco de eventos adversos. Dados limitados indicam que a TPA precoce pode retardar a progressão para metástases em pacientes de alto risco de RBQ com doença de alto grau (por exemplo, escore de Gleason de 8–10 ou tempo de duplicação do PSA sérico de menos de 10 meses), e essa abordagem é comumente empregada para RBQ de alto risco em pacientes com CPHSnm [50]. No entanto, a TPA em monoterapia tem apresentado desfechos limitados, com desenvolvimento de resistência à castração em uma mediana de 12 meses [32–34].

A maioria dos homens com mais de 70 anos com RBQ após terapia primária não desenvolve metástases ou morre de câncer de próstata [41,56,57]. No entanto, um subconjunto de pacientes, aproximadamente 30% com PSA crescente após terapia primária, desenvolverá metástases evidentes e morrerá em consequência da doença [56,58]. Além disso, aproximadamente 9 em cada 10 homens com RBQ de alto risco desenvolverão doença metastática [59], e 1 em cada 3 morrerá em consequência da recorrência [17].

A prevenção do desenvolvimento de câncer de próstata metastático é importante devido ao estágio terminal da doença e à pior qualidade de vida e maior nível de sintomas relatados por pacientes com doença metastática [84]. Pacientes com tempo de duplicação de PSA de menos de nove meses têm

alto risco de progressão rápida para metástases radiologicamente evidentes e eventual morte [41,56,58]. Dados observacionais sugerem que pacientes com RBQ após prostatectomia radical que estão em maior risco de desenvolver metástases precoces e morte por câncer de próstata têm escore de Gleason de 8-10 e tempo de duplicação do PSA de menos de dez meses [41,54].

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 21 a 25].

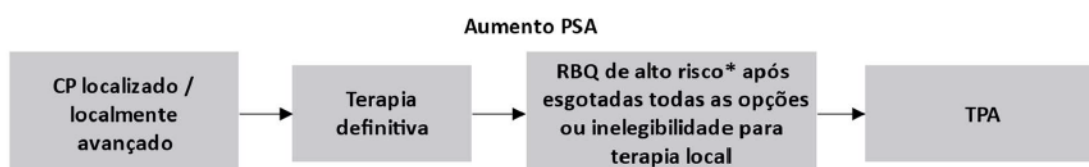
6. TECNOLOGIA

6.1. Fluxograma da linha de cuidado

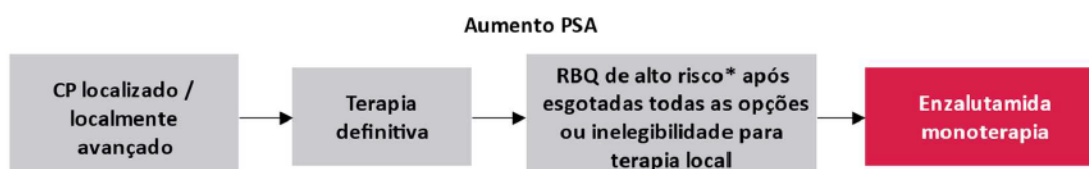
O PROPONENTE apresentou o fluxograma da linha de cuidado atual de tratamento para pessoas com CPHSnm com RBQ de alto risco, e fluxograma com a inclusão da ENZALUTAMIDA em monoterapia como opção terapêutica no documento submetido 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 10.

Figura 1. Fluxograma atual e proposto para tratamento de pacientes com CPHSnm que apresentam RBQ de alto risco sem indicação de RT.

Fluxograma atual



Fluxograma proposto



*RBQ de alto risco definida por tempo de duplicação do PSA ≤ 9 meses e um PSA ≥ 1 ng/mL para pacientes que fizeram prostatectomia radical prévia (com ou sem RT) e ≥ 2 ng/mL acima do nadir para pacientes que receberam apenas RT primária; CPHSnm: câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático; RBQ: recorrência bioquímica; RT: radioterapia; TPA: terapia de privação androgênica; CP: câncer de próstata; PSA: antígeno prostático específico.

6.2. Descrição

Enzalutamida em monoterapia para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco.

Enzalutamida é um potente inibidor da sinalização dos receptores de andrógenos, bloqueando várias etapas na via da sinalização. O fármaco inibe competitivamente a ligação dos andrógenos aos receptores e, consequentemente, inibe a translocação nuclear dos receptores ativados e a sua associação com o DNA. Essa inibição ocorre até mesmo em meio a uma superexpressão de receptores de andrógenos e em células tumorais resistentes à antiandrógenos. O tratamento com enzalutamida diminui o crescimento das células tumorais, além de ser capaz de induzir a morte celular e a regressão do tumor. Em ensaios pré-clínicos, a enzalutamida não apresentou atividade agonista sobre o receptor de andrógeno [86].

Enzalutamida possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde dezembro de 2014, com indicação aprovada como antineoplásico para o tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração, em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos, após falha de TPA. Também tem uso aprovado para tratamento de câncer de próstata metastático resistente à castração em adultos que já tenham recebido terapia com docetaxel, câncer de próstata não metastático resistente à castração e câncer de próstata metastático sensível à castração sem uso de docetaxel concomitante, e aprovação em monoterapia ou em combinação com leuprorrelina, para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica de alto risco [85].

Enzalutamida já é um medicamento listado no Rol da ANS, Anexo II, na Diretriz de Utilização 64 aprovado para tratamento de câncer de próstata com as seguintes indicações:

- Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático sensível à castração.
- Adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
- Metastático resistente à castração em homens que receberam quimioterapia prévia com Docetaxel.
- Metastático resistente à castração em adultos que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, páginas 26 e 27].

6.3. Ficha técnica

Quadro 5. Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	Tipo	Medicamento
2	Princípio ativo	Enzalutamida
3	Nome comercial	Xtandi®
4	Fabricante	Pantheon Inc.
5	Detentor do registro	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA (CNPJ 07.768.134/0001-04)
6	Apresentação	<p>XTANDI® comprimidos revestidos de 40 mg:</p> <p>Cada comprimido revestido contém 40 mg de enzalutamida e está disponível em embalagens com 112 comprimidos revestidos.</p> <p>XTANDI® comprimidos revestidos de 80 mg:</p> <p>Cada comprimido revestido contém 80 mg de enzalutamida e está disponível em embalagens com 56 comprimidos revestidos.</p> <p>(Bula ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI)</p>
7	Indicação aprovada na Anvisa	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que são assintomáticos ou ligeiramente sintomáticos após falha de terapia de privação androgênica. • Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel. • Tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração. • Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm), sem uso de docetaxel concomitante. • Em monoterapia ou em combinação com leuprorrelina (leuprolida), é indicado para o tratamento de homens adultos

		<p>com câncer de próstata não metastático sensível à castração (CPSCnm) com recidiva bioquímica de alto risco.</p> <p>(Bula ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI)</p>
8	Indicação proposta pelo proponente	<p>Indicação apresentada pelo proponente no documento 2024.2.000218_PTC – Revisão sistemática, página 26:</p> <p>Tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco.</p>
9	Posologia e forma de administração	<p>A dose recomendada de XTANDI é 160 mg (quatro comprimidos revestidos de 40 mg ou dois comprimidos revestidos de 80 mg) como dose oral única diária.</p> <p>Se o paciente se esquecer de tomar XTANDI no horário usual, a dose prescrita deve ser tomada o mais próximo possível deste horário. Se o paciente esquecer uma dose por um dia inteiro, o tratamento deve ser reiniciado no dia seguinte com a dose diária usual.</p> <p>XTANDI é para uso oral. Os comprimidos revestidos não devem ser cortados, triturados ou mastigados, mas devem ser engolidos inteiros com água, e podem ser tomados com ou sem alimentos.</p> <p>(Bula ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI)</p>
10	Patente / registro na ANVISA	<p>Registro PI0610359</p> <p>Data de validade: 29/03/2026</p>
11	Requisitos obrigatórios	Não há.
12	Contraindicações	<p>XTANDI é contraindicado a pacientes com hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes do medicamento e em mulheres que estejam ou possam ficar grávidas.</p> <p>Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.</p> <p>(Bula ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI)</p>
13	Precauções	<p>O uso de enzalutamida tem sido associado a convulsões.</p> <p>Houve relatos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes recebendo XTANDI.</p>

		<p>Foram observadas com enzalutamida reações de hipersensibilidade manifestadas por sintomas que incluíam, entre outros, erupção cutânea ou edema na face, na língua, no lábio ou na faringe.</p> <p>(Bula ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI)</p>
14	Eventos adversos	<p>As reações adversas mais comuns são fadiga, náusea, fogachos, diarreia, hipertensão, astenia, fratura e quedas. Outras reações adversas importantes incluem doença cardíaca isquêmica e convulsão.</p> <p>Ocorreram convulsões em 0,6% dos pacientes tratados com enzalutamida, 0,1% dos pacientes tratados com placebo e 0,3% dos pacientes tratados com bicalutamida.</p> <p>Casos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) foram relatados em pacientes tratados com enzalutamida (vide seção 5 ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).</p> <p>(Bula ANVISA - https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=XTANDI)</p>

Comentários gerais sobre a ficha técnica
De acordo com a bula do medicamento aprovada pela Anvisa, o paciente não precisa de requisitos obrigatórios para a introdução do medicamento, sua posologia é via oral e os eventos adversos mais comuns foram fadiga, náusea, fogachos, diarreia, hipertensão, astenia, fratura e quedas.

7. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA

A avaliação da eficácia/efetividade e segurança foi analisada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de revisões sistemáticas ¹ ou de parecer técnico-científico (PTC) ².

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

(X) Revisão sistemática.

() Parecer técnico-científico (PTC).

() Outra síntese de evidência. Qual? _____.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
O PROPONENTE utilizou como síntese de evidências o tipo de estudo revisão sistemática, um tipo de estudo secundário adequado que avalia a eficácia e segurança de intervenções.

7.1. Pergunta estruturada

O uso da enzalutamida em monoterapia é eficaz/efetivo e seguro para pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco (CPHSnm com RBQ)?
--

Quadro 6. Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas)

Componente	Proponente	Pareceristas
População	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco* após terapia local	Pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco
Intervenção (tecnologia)	Enzalutamida (Xtandi®) em monoterapia	Idem
Comparador	Placebo + TPA	Placebo ou TPA (terapias de privação androgênica) disponíveis na saúde suplementar
Desfechos (outcomes)	SLM (desfecho primário) SG Tempo até tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica	<i>Primários</i> <ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global Sobrevida livre de progressão Eventos adversos graves

	Tempo até progressão do PSA Suspensão do tratamento na semana 36 Qualidade de vida Segurança (eventos adversos grau ≥ 3)	<i>Secundários</i> <ul style="list-style-type: none"> Quaisquer eventos adversos Qualidade de vida
Tipo de estudo	ECRs Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises	Ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e históricos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais).

Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO

- A TPA considerada como grupo comparador pelo PROPONENTE refere-se apenas à leuprorrelina, como explicitado em “A escolha da TPA (apenas leuprorrelina) como comparadora justifica-se por ser um tratamento amplamente difundido no Brasil. Apesar de não estar listada no Rol da ANS, o tratamento é recomendado não apenas por sociedades médicas como a SBOC, como também pelo Ministério da Saúde [35,88].” (texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 28).
- Os PARECERISTAS consideraram como grupo comparador qualquer TPA disponível no contexto da saúde suplementar.
- O PROPONENTE considerou apenas sobrevida livre de metástases como desfecho primário. Os PARECERISTAS consideraram que sobrevida global, sobrevida livre de progressão e eventos adversos graves são desfechos importantes para esta população, portanto foram analisados como primários. O desfecho sobrevida global é definido como o tempo da randomização até morte por qualquer causa, e não está sujeito ao viés de análise. A sobrevida livre de progressão é o tempo entre a randomização e a progressão da doença ou morte por qualquer causa, refletindo o crescimento do tumor. Desfechos como taxa de resposta não foram

considerados como primários devido à falta de clareza quanto à sua relevância clínica e à fraca predição quanto ao benefício de sobrevida.

7.2. Critérios de elegibilidade

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 5.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

Quadro 7. Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas)

Critérios	Proponente	Pareceristas
Inclusão (PICOS)	<ul style="list-style-type: none"> • “Estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática; • População de pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco após terapia local; • Inelegibilidade para RT.” <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	<p>P (população): Pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco.</p> <p>I (intervenção): Enzalutamida em monoterapia.</p> <p>C (comparadores): placebo ou TPA (terapias de privação androgênica) disponíveis na saúde suplementar</p> <p>O (desfecho):</p> <p><i>Primários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sobrevida global • Sobrevida livre de progressão • Eventos adversos graves <p><i>Secundários</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Quaisquer eventos adversos • Qualidade de vida <p>S (desenhos de estudos): ensaios clínicos randomizados (ECR); na ausência destes, seriam considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e históricos, caso-controle,</p>

		estudos de braço único (observacionais ou experimentais).
Exclusão (PICOS)	<ul style="list-style-type: none"> • “Registros de estudos em andamento; • Estudos com outras intervenções; • Ensaios clínicos sem comparador ou não randomizados.” <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	Não foram adotadas restrições (exceto aquelas diretamente opostas aos critérios de inclusão).
Outros critérios	Não identificado.	Não foram aplicados outros critérios.

Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade
O PROPONENTE optou por incluir ensaios clínicos randomizados ou revisões sistemáticas, tipos de estudo considerados adequados para responder uma pergunta de intervenção. Porém, ‘estudos em andamento’ foi considerado como um critério de exclusão, algo que as orientações do Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions ⁸ não sugerem.

7.3. Busca por evidências

Quadro 8. Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas)

Base de dados	Estratégia	Resultados
MEDLINE	Proponente	100
	("prostate cancer"[MeSH Terms] OR "prostate cancer"[Title/Abstract]) AND ("non-metastatic"[Title/Abstract] OR "biochemical recurrence") AND enzalutamide[Title/Abstract] AND (((("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "controlled clinical trial"[Publication Type] OR "randomized"[Title/Abstract] OR "placebo"[Title/Abstract] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "randomly"[Title/Abstract] OR "trial"[Title/Abstract] OR	[10/2023]

	"groups"[Title/Abstract]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms])) OR (systematic review[ti] OR systematic literature review[ti] OR systematic evidence review[ti] OR systematic review[pt]))	
	Pareceristas	2.036
	#1 "Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR "Prostatic Neoplasms" OR "Prostatic Neoplasm" OR "Prostate Neoplasms" OR "Prostate Neoplasm" OR "Prostate Cancer" OR "Prostate Cancers" OR "Cancer of Prostate" OR "Cancer of the Prostate" OR "Prostatic Cancer" OR "Prostatic Cancers"	[03/09/2024]
	#2 "enzalutamide" [Supplementary Concept] OR "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR "HC-1119" OR "HC 1119"	
	#3 #1 AND #2	
	#4 ((clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading])	
	#5 #3 AND #4	
EMBASE	Proponente	237
	('prostate cancer'/exp OR 'prostate cancer':ti,ab) AND ('non-metastatic':ti,ab OR 'biochemical recurrence':ti,ab) AND 'enzalutamide':ti,ab AND (((('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR 'randomized':ti,ab OR 'placebo':ti,ab OR 'drug therapy'/exp OR 'randomly':ti,ab OR 'trial':ti,ab OR 'groups':ti,ab) NOT ('animals'/exp NOT 'humans'/exp))	[10/2023]
	OR ('systematic review':ti OR 'systematic literature review':ti OR 'systematic evidence review':ti OR 'systematic review'/exp))	
	Pareceristas	1.776
	#1 'prostate cancer'/exp OR 'ca prostate' OR 'cancer in the prostate' OR 'cancer of the prostate' OR 'cancer, prostate' OR 'carcinogenesis of the prostate' OR 'malignancies of the prostate'	[03/09/2024]

	<p>OR 'malignancy of the prostate' OR 'malignant neoplasm of the prostate' OR 'malignant prostate tumor' OR 'malignant prostate tumour' OR 'malignant prostatic tumor' OR 'malignant prostatic tumour' OR 'malignant tumor of the prostate' OR 'prostate cancerogenesis' OR 'prostate carcinogenesis' OR 'prostate gland cancer' OR 'prostate malignancies' OR 'prostate malignancy' OR 'prostate malignant neoplasm' OR 'prostate malignant tumor' OR 'prostate malignant tumour' OR 'prostatic cancer' OR 'prostatic cancerogenesis' OR 'prostatic carcinogenesis' OR 'prostatic malignancies' OR 'prostatic malignancy' OR 'prostate cancer'</p> <p>#2 'enzalutamide'/exp OR '3 (4 cyano 3 trifluoromethylphenyl) 1 [3 fluoro 4 (methylcarbamoyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 2 thioxoimidazolin 4 one' OR '3 (4 cyano 3 trifluoromethylphenyl) 1 [3 fluoro 4 (methylcarboxamide) phenyl] 5, 5 dimethyl 2 thioxoimidazolin 4 one' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 4 oxo 2 sulfanylidene 1 imidazolidinyl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 4 oxo 2 sulfanylideneimidazolidin 1 yl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 4 oxo 2 thioxo 1 imidazolidinyl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR '4 [3 [4 cyano 3 (trifluoromethyl) phenyl] 5, 5 dimethyl 4 oxo 2 thioxoimidazolidin 1 yl] 2 fluoro n methylbenzamide' OR 'asp 9785' OR 'asp9785' OR 'mdv 3100' OR 'mdv3100' OR 'pf 04998299' OR 'pf04998299' OR 'ro 5251782' OR 'ro5251782' OR 'xtandi' OR 'enzalutamide' OR 'enzalutamida'</p> <p>#3 #1 AND #2</p> <p>#4 ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR random*:ti,ab,tt OR 'randomization'/de OR 'intermethod comparison'/de OR placebo:ti,ab,tt OR compare:ti,tt OR compared:ti,tt OR comparison:ti,tt OR ((evaluated:ab OR evaluate:ab OR evaluating:ab OR assessed:ab OR assess:ab) AND (compare:ab OR compared:ab OR</p>	
--	---	--

	<p> comparing:ab OR comparison:ab)) OR ((open NEXT/1 label):ti,ab,tt) OR (((double OR single OR doubly OR singly) NEXT/1 (blind OR blinded OR blindly)):ti,ab,tt) OR 'double blind procedure'/de OR ((parallel NEXT/1 group*):ti,ab,tt) OR crossover:ti,ab,tt OR 'cross over':ti,ab,tt OR (((assign* OR match OR matched OR allocation) NEAR/6 (alternate OR group OR groups OR intervention OR interventions OR patient OR patients OR subject OR subjects OR participant OR participants)):ti,ab,tt) OR assigned:ti,ab,tt OR allocated:ti,ab,tt OR ((controlled NEAR/8 (study OR design OR trial)):ti,ab,tt) OR volunteer:ti,ab,tt OR volunteers:ti,ab,tt OR 'human experiment'/de OR trial:ti,tt) NOT (((random* NEXT/1 sampl* NEAR/8 ('cross section*' OR questionnaire* OR survey OR surveys OR database OR databases)):ti,ab,tt) NOT ('comparative study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'randomly assigned':ti,ab,tt) OR ('cross- sectional study' NOT ('randomized controlled trial'/de OR 'controlled clinical study'/de OR 'controlled study'/de OR 'randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt OR 'control group':ti,ab,tt OR 'control groups':ti,ab,tt)) OR ('case control':ti,ab,tt AND random*:ti,ab,tt NOT ('randomised controlled':ti,ab,tt OR 'randomized controlled':ti,ab,tt)) OR ('systematic review':ti,tt NOT (trial:ti,tt OR study:ti,tt)) OR (nonrandom*:ti,ab,tt NOT random*:ti,ab,tt) OR 'random field':ti,ab,tt OR (('random cluster' NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt) OR (review:ab AND review:it NOT trial:ti,tt) OR ('we searched':ab AND (review:ti,tt OR review:it)) OR 'update review':ab OR ((databases NEAR/5 searched):ab) OR ((rat:ti,tt OR rats:ti,tt OR mouse:ti,tt OR mice:ti,tt OR swine:ti,tt OR porcine:ti,tt OR murine:ti,tt OR sheep:ti,tt OR lambs:ti,tt OR pigs:ti,tt OR piglets:ti,tt OR rabbit:ti,tt OR rabbits:ti,tt OR cat:ti,tt OR cats:ti,tt OR dog:ti,tt OR dogs:ti,tt OR cattle:ti,tt OR bovine:ti,tt OR monkey:ti,tt OR </p>	
--	---	--

	<p>monkeys:ti,tt OR trout:ti,tt OR marmoset*:ti,tt) AND ('animal experiment'/de) OR ('animal experiment'/de NOT ('human experiment'/de OR 'human'/de)))</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>#6 #5 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)</p>	
Cochrane Library	Proponente	51
	<p>#1 "prostate cancer" in Title, Abstract, Keywords</p> <p>#2 "non-metastatic" in Title, Abstract, Keywords OR "biochemical recurrence" in Title, Abstract, Keywords</p> <p>#3 enzalutamide in Title, Abstract, Keywords</p> <p>#4 #1 AND #2 AND #3</p>	[10/2023]
	Parecerista	1064
	<p>#1 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees</p> <p>#2 (Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers)</p> <p>#3 #1 OR #2</p> <p>#4 "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR "HC-1119" OR "HC 1119"</p> <p>#5 #3 AND #4</p> <p>In Trials</p>	[03/09/2024]
Portal BVS	Proponente	9
	<p>("cancer de prostata" OR "prostate cancer") AND (enzalutamida OR "enzalutamide") AND ("ensaio clinico randomizado" OR "randomized clinical trial" OR "ensaio clinico controlado" OR "controlled clinical trial" OR randomizado OR "randomized" OR placebo OR aleatoriamente OR "randomly" OR ensaio OR "trial" OR grupos OR "groups" OR "revisao sistematica" OR "systematic review" OR "systematic literature review")</p>	[10/2023]

Parecerista		53
<p>#1 MH:"Neoplasias da Próstata" OR MH:"Neoplasias de la Próstata" OR MH:"Prostatic Neoplasms" OR (Neoplasias da Próstata) OR (Neoplasias de la Próstata) OR (Prostatic Neoplasms) OR (Câncer Prostático) OR (Neoplasias Prostáticas) OR (Tumores Prostáticos) OR (Tumores da Próstata) OR (Câncer de Próstata) OR (Câncer da Próstata) OR (Câncer Prostático) OR (Tumores de la Próstata) OR (Câncer de Próstata) OR (Câncer de la Próstata) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR MH:C04.588.945.440.770\$ OR MH:C12.100.500.260.750\$ OR MH:C12.100.500.565.625\$ OR MH:C12.200.294.260.750\$ OR MH:C12.200.294.565.625\$ OR MH:C12.200.758.409.750\$ OR MH:C12.900.619.750\$</p> <p>#2 "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR "HC-1119" OR "HC 1119"</p> <p>#3 #1 AND #2</p>		[03/09/2024]

Quadro 9. Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas)

Fonte	Proponente	Pareceristas
Busca manual	“Buscas complementares foram conduzidas em websites de agências de avaliação de tecnologia em saúde e instituições correlatas. Mecanismos de busca incluíram adicionalmente Google® e outras ferramentas online. Buscas eletrônicas foram complementadas por buscas manuais de referências	Busca manual 0 referências [03/09/2024]

	<p>bibliográficas e resumos de publicações selecionadas.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	
ClinicalTrials.gov	Não identificada.	<p>Condition: (Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers)</p> <p>Intervention: "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR (enzalutamide D3) OR "HC-1119" OR "HC 1119"</p> <p>342 referências</p> <p>[03/09/2024]</p>
WHO/ICTRP	Não identificada.	<p>Condition: (Prostatic Neoplasms) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Prostatic Cancers)</p> <p>Intervention: "enzalutamide" OR "enzalutamida" OR "MDV 3100" OR "MDV-3100" OR "MDV3100" OR "Xtandi" OR (enzalutamide D3) OR "HC-1119" OR "HC 1119"</p> <p>Recruitment status: ALL</p>

		330 referências [03/09/2024]
Literatura cinzenta (DANS EASY Archive)	Não identificada.	Any field: enzalutamide OR enzalutamida OR Xtandi 4 referências [03/09/2024]
Anais de congresso	Não identificada.	Realizada [03/09/2024]

WHO/ICTRP: World Health Organization/ International Clinical Trials Registry Platform.

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<ul style="list-style-type: none"> Considerando a possibilidade de novos estudos sobre o tema e as inconsistências entre as estratégias de busca do PROPONENTE e dos PARECERISTAS, os PARECERISTAS refizeram o processo de seleção dos estudos a partir de novas estratégias de busca, considerando os termos e sinônimos referentes à intervenção para a condução de revisão sistemática. Os PARECERISTAS realizaram busca no Portal regional da BVS, e não somente na base de dados LILACS, e uma busca por resumos de congresso e em bases de registros de ensaios clínicos como ClinicalTrials.gov e WHO/ICTRP, conforme recomendado pelo Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions⁸. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais e indicar necessidade de revisão do PTC.

7.4. Seleção de estudos e extração de dados

Quadro 10. Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas)

Seleção de estudos

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Não informado.	Não adequado	Rayyan ⁹ https://rayyan.ai/users/sign_in
Revisores envolvidos	<p>“Dois revisores realizaram a busca nas bases de dados utilizando a estratégia previamente definida e triaram os estudos para inclusão na revisão através de leitura dos títulos e resumos. Após, cada artigo triado como positivo foi lido na íntegra para a confirmação sobre a inclusão no estudo pelos revisores.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	Adequado	Dois revisores de modo independente
Resolução divergências	<p>“Nos casos sem consenso sobre a inclusão ou extração de dados, um terceiro revisor foi consultado, sendo responsável pela decisão final.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	Adequado	Terceiro revisor
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	Não informado.	Não adequado	Formulário padronizado em Excel.
Revisores envolvidos	“A extração de dados foi realizada por dois revisores, com	Adequado	Dois revisores

	<p>os resultados dos estudos sendo reportados na sua forma original. Nos casos em que múltiplos artigos reportaram os resultados de um único estudo e houvesse discordância entre os resultados, o relato do artigo mais recente foi utilizado como referência.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>		
Resolução divergências	<p>“Nos casos sem consenso sobre a inclusão ou extração de dados, um terceiro revisor foi consultado, sendo responsável pela decisão final.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 29].</p>	Adequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados

- Não fica claro qual plataforma o PROPONENTE utilizou para as etapas de seleção dos estudos e extração dos dados. Aparentemente o processo de seleção foi realizado da forma correta (dois revisores e um terceiro revisor para avaliação dos conflitos), porém não é possível afirmar que a seleção e extração dos dados foi feita de forma mascarada, pois essa informação não foi relatada pelo PROPONENTE de forma clara.
- Os PARECERISTAS utilizaram plataformas para seleção dos estudos (Rayyan⁹) e extração dos dados e realizaram as duas etapas em duplicata e de forma mascarada. Para a resolução dos conflitos, na etapa de seleção um terceiro revisor foi adicionado, e na etapa de extração dos dados os dois revisores envolvidos entraram em consenso.

Figura 1. Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 5. Fluxograma PRISMA utilizado na revisão sistemática.

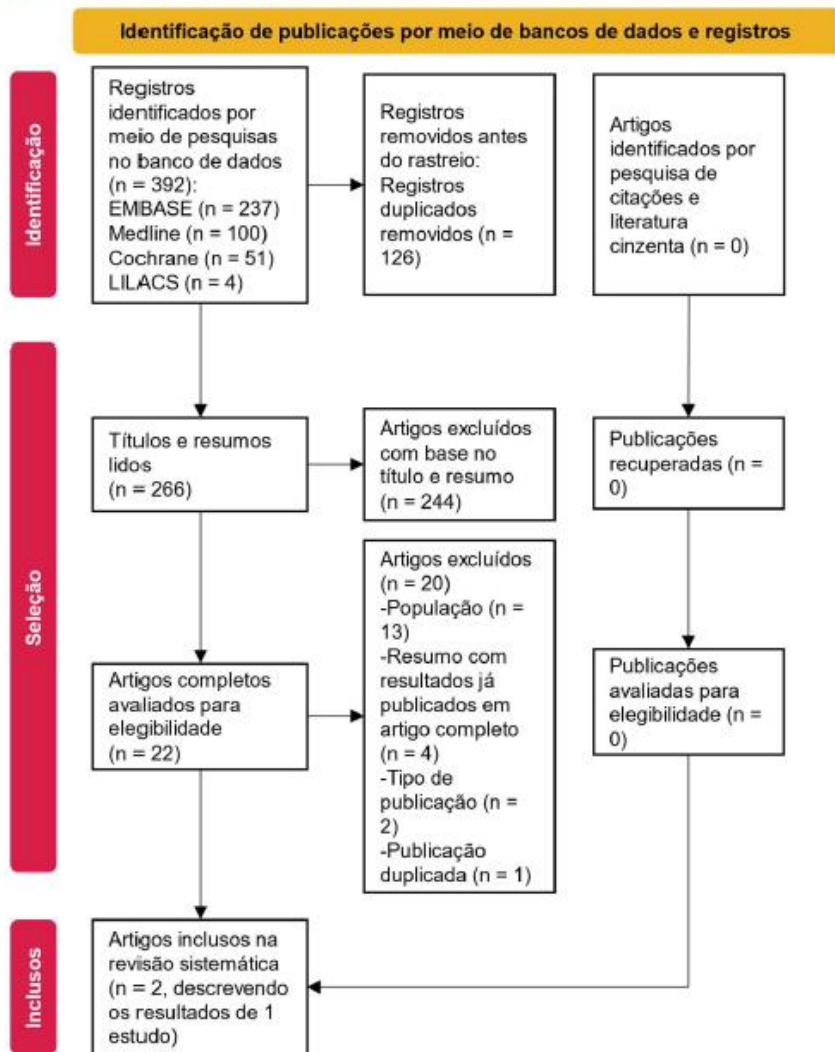
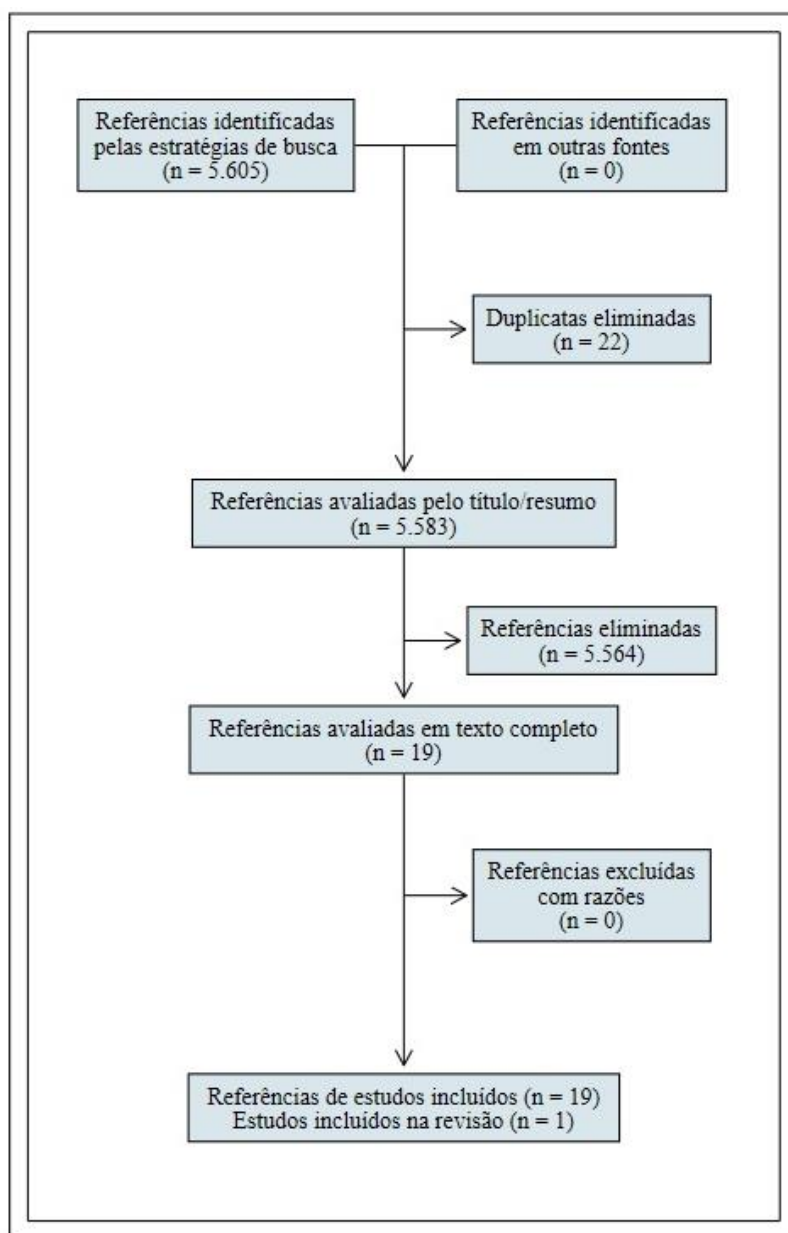


Figura 2. Fluxograma da seleção dos estudos, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA

- As diferenças entre os fluxogramas apresentados pelo PROPONENTE e pelos PARECERISTAS se devem às fontes e estratégias de busca utilizadas, data de busca e aos critérios de elegibilidade adotados por cada um.
- O PROPONENTE utilizou um formato de fluxograma adequado, porém no item ‘Artigos excluídos (n=20)’, a justificativa “Resumo com resultados já publicados em artigo completo” não é uma justificativa para exclusão de referências de acordo com o Cochrane Handbook for

Systematic Reviews of Interventions⁸. Além disso, aparentemente 1 estudo excluído por texto completo deveria ter sido excluído na primeira etapa de seleção, já que sua justificativa foi “publicação duplicada” [documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 31].

- Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (EMBARK), porém identificaram 19 publicações relatando os resultados deste mesmo ECR.

Quadro 11. Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	Razão para exclusão
O PROPONENTE excluiu 20 publicações após a segunda etapa da seleção, listadas com razões para exclusão no ‘Anexo 2. Artigos excluídos após leitura completa do documento submetido pelo PROPONENTE [20242000218_PTC - Revisão Sistemática – página 62]. As causas de exclusão foram população incorreta, resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo, publicação consiste apenas no desenho do estudo e publicação duplicada.	
PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
-	-

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Doze das 20 publicações eliminadas pelo PROPONENTE por texto completo (resumo de congresso) forneceram informações no título/resumo que as classificariam como eliminadas na primeira etapa devido à população de interesse, e sete dos 20 são publicações do estudo EMBARK incluído pelo PROPONENTE.

Quadro 12. Estudos em andamento (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não apresentado.	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Até o momento da finalização deste documento nenhum protocolo de estudo em andamento foi identificado.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE não realizou buscas em bases de registros de ensaios clínicos, conforme recomendado pelo <i>Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions</i>⁸. Diante da evidência limitada encontrada até o momento, estudos em andamento podem alterar o cenário dos resultados atuais. Os PARECERISTAS realizaram buscas por ensaios clínicos nas bases de protocolos Clinicaltrials.gov e WHO-ICTRP, porém até o momento da finalização deste documento nenhum protocolo de estudo em andamento foi identificado.

7.5. Resultados

7.5.1 Características dos estudos incluídos

O PROPONENTE relata a inclusão de um mesmo ensaio clínico publicado em dois artigos, uma publicação principal que descreveu os principais achados do estudo, incluindo o perfil de eficácia e segurança, e outra publicação que descreveu os desfechos reportados por pacientes e qualidade de vida.

[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 31]

O estudo incluído foi o EMBARK (Freedland 2023)¹¹, com três braços comparando enzalutamida + leuprorrelina *versus* enzalutamida em monoterapia *versus* leuprorrelina + placebo. Foram

apresentados dados sobre sobrevida livre de metástases, sobrevida global, progressão do PSA, primeiro uso de antineoplásico, metástase à distância, reinício de qualquer terapia hormonal, progressão sintomática, primeiro evento esquelético sintomático, primeira deterioração no escore FACT-P (qualidade de vida) e eventos adversos de forma narrativa e entre tabelas e figuras.

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado (EMBARK), porém identificaram 19 publicações relatando os resultados deste ECR¹¹. Deste modo, as 19 publicações foram consideradas e, dentre estas, foram descritos os resultados do estudo apresentados na publicação Freedland et al 2023. Assim, destaca-se que o mesmo estudo foi alvo de múltiplas publicações ao longo dos anos, contudo, a população estudada é a mesma e não sofreu adições.

Quadro 13. Características dos estudos incluídos apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 7. Características clínicas e demográficas de base de pacientes com enzalutamida em monoterapia e placebo + leuprorrelina no estudo EMBARK.

Característica	Enzalutamida Monoterapia (N = 355)	Placebo + leuprorrelina (N = 358)
Idade mediana (intervalo) — ano	69 (49–93)	70 (50–92)
Grupo de idade — n. (%)		
<65 anos	91 (25,6)	91 (25,4)

Característica	Enzalutamida Monoterapia (N = 355)	Placebo + leuprorrelina (N = 358)
65 a <75 anos	174 (49,0)	180 (50,3)
≥75 anos	90 (25,4)	87 (24,3)
Raça ou grupo étnico — n. (%)†		
Branco	295 (83,1)	301 (84,1)
Asiático	26 (7,3)	26 (7,3)
Negro	15 (4,2)	16 (4,5)
Índio americano ou nativo do Alasca	0	1 (0,3)
Nativo do Havaí ou outra ilha do Pacífico	0	0
Outros	5 (1,4)	9 (2,5)
Não reportado	14 (3,9)	5 (1,4)
Região geográfica — n. (%)		
América do Norte	133 (37,5)	137 (38,3)
Europa	146 (41,1)	128 (35,8)
Restante do mundo	76 (21,4)	93 (26,0)
Escore de Performance ECOG — n. (%)‡		
0	321 (90,4)	336 (93,9)
1	34 (9,6)	21 (5,9)

>1	0	0
Dados faltantes	0	1 (0,3)
Tempo de duplicação do PSA — n. (%)		
≤3 m	76 (21,4)	80 (22,3)
>3 a 6 m	164 (46,2)	142 (39,7)
>6 a 9 m	114 (32,1)	135 (37,7)
Dados faltantes	1 (0,3)	1 (0,3)
Mediana do tempo de duplicação do PSA (intervalo) — m§	5,0 (1,0–18,9)	5,0 (1,1–10,8)
Nível sérico de PSA mediano (intervalo) — ng/ml	5,3 (1,1–37,0)	5,5 (1,1–163,3)
Hormonioterapia prévia — n. (%)		
Sim	112 (31,5)	113 (31,6)
Não	243 (68,5)	245 (68,4)
Terapia definitiva primária — n. (%)		
Apenas prostatectomia	99 (27,9)	75 (20,9)
Apenas radioterapia	90 (25,4)	104 (29,1)
Prostatectomia e radioterapia	166 (46,8)	179 (50,0)

Fonte: Adaptado de Freedland, et al., 2023 [21]. PSA: antígeno prostático específico. *As porcentagens podem não totalizar 100 devido ao arredondamento. †Raça ou etnia foi relatada pelos pacientes. A categoria "Outros" inclui pacientes que se identificaram como múltiplas raças ou grupos étnicos. ‡As pontuações de status de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) variam de 0 a 5, com pontuações mais altas indicando maior incapacidade. §O tempo de duplicação do PSA na linha de base foi calculado com base em uma sequência de valores de PSA testados ao longo do tempo durante o período de inscrição. Alguns valores de tempo de duplicação do PSA basais excederam o limite de inscrição de menos de 9 meses devido a discrepâncias nos valores de PSA limitados nos formulários de relato de caso em comparação com os valores usados para o cálculo da inscrição. PSA: antígeno prostático específico; ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*.

Quadro 14. Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	Publicação (Autor, ano)	País, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Principais critérios de inclusão e exclusão	Financiamento
EMBARK (NCT02319837)	Freedland 2023 ¹¹	224 centros 17 países da Europa, Américas, Ásia e Oceania Ambulatorial	ECR	Adultos com câncer de próstata com recorrência bioquímica com alto risco já tratados com intensão curativa (n = 1.068) Idade média de 69 anos (variação de 49 a 93) Nível médio de PSA de 5,2 ng/ml (variação de 1,0 a 308,3) ~92% com ECOG =0	Braço 1: Enzalutamida 4 capsulas de 40mg uma vez ao dia/mês + leuprorrelina 1 injeção intramuscular ou subcutânea a cada 12 semanas (n=355) Braço 2: Enzalutamida 4 capsulas de 40mg uma vez ao dia/mês (n=355)	Leuprorrelina 1 injeção intramuscular ou subcutânea a cada 12 semanas + 4 capsulas de placebo/dia (n=358)	Sobrevida livre de metástases (desfecho primário) Tempo para progressão do PSA Tempo até o uso de nova terapia antineoplásica Sobrevida global Metástases distantes Reinício da terapia hormonal Desenvolvimento de resistência à castração	<i>Critérios de inclusão:</i> - Câncer de próstata confirmado sem diferenciação hormonal. - Inicialmente tratado por radioterapia ou prostatectomia radical, ou ambas, com intensão curativa. - PSA dobrado nos últimos 9 meses. - Testosterona sérica maior ou igual a 150ng/dL. - ECOG 0 ou 1. <i>Critérios de exclusão:</i>	Pfizer Colaboração: Astellas Pharma

							<p>Sintomas da progressão</p> <p>Primeiro evento esquelético sintomático</p> <p>Deterioração da qualidade de vida</p> <p>Tempo de seguimento: até 98 meses</p>	<p>- Qualquer evidência de metástases.</p> <p>- Terapia hormonal prévia.</p> <p>- Tratamentos anteriores com quimioterapia ou enzalutamida ou outros.</p> <p>- Tratamento prévio com biológicos.</p> <p>- Histórico de outro câncer invasivo.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--	---	--

ECOG: Performance Status Scale; ECR: Ensaio Clínico Randomizado; PSA: Antígeno Prostático Específico (Prostate Specific Antigen).

Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

- O PROPONENTE apresentou apenas as características principais dos participantes na “Tabela 7. Características clínicas e demográficas de base de pacientes com enzalutamida em monoterapia e placebo + leuprorrelina no estudo EMBARK”. (Quadro 13 acima)
- Os PARECERISTAS pontuam que o **tratamento era suspenso na semana 36** se o nível de PSA fosse inferior a 0,2 ng por mililitro e reiniciado quando o nível de PSA estivesse em pelo menos 5,0 ng por mililitro (se o paciente não tivesse prostatectomia radical anterior) ou pelo menos 2,0 ng por mililitro (se o paciente já tivesse prostatectomia radical anteriormente). O número de pacientes que suspenderam o tratamento diferiu entre os grupos¹¹. Sobre os pacientes que tiveram seu tratamento suspenso na semana 36:

Grupo de tratamento	Número de pacientes que suspenderam tratamento	Mediana de tempo de suspensão em meses	% pacientes que não receberam tratamento por mais de 24 meses*	duração mediana do tratamento**
Enzalutamida + leuprorrelina	321 de 353 (90,9%)	20,2 (variação de 5,7 a 87,9)	43,9%	32,4 meses (variação de 0,1 a 83,4)
Leuprorrelina + placebo	240 de 354 (67,8%)	16,8 (variação de 3,4 a 83,0)	32,1%	35,4 meses (variação de 0,7 a 85,7)
Enzalutamida monoterapia	304 de 354 (85,9%)	11,1 (variação de 2,3 a 84,9)	20,4%	45,9 meses (variação de 0,4 a 88,9)

*% pacientes entre os que suspenderam o tratamento.

**excluindo a suspensão de tratamento

- Digno de nota, os PARECERISTAS identificaram ao longo das publicações do estudo EMBARK que:
 - *“Data were collected by the investigators, analyzed by statisticians who were employed by the sponsors, and interpreted by the authors, some of whom are employees of the sponsors”* em tradução livre: “Dados foram coletados pelos pesquisadores, analisados pelos estatísticos que foram empregados pelos financiadores, e interpretados pelos autores, alguns dos quais são empregados dos financiadores”.

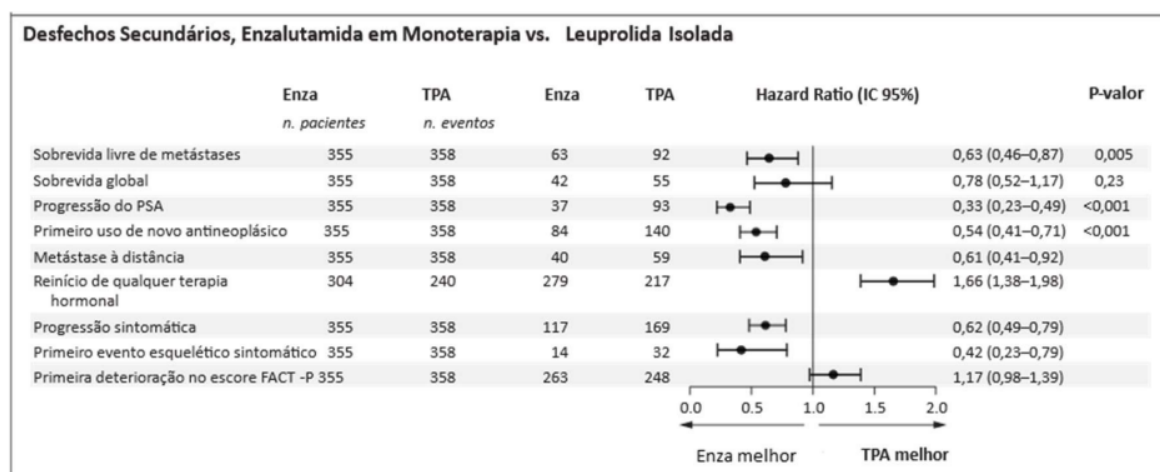
7.5.2 Resultados dos estudos incluídos

O PROPONENTE descreveu os resultados do estudo incluído nas páginas 37 a 42 do documento 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, onde as Figuras 8, 9 e 10 e a tabela 8 resumem os principais resultados do estudo incluído EMBARK.

Os PARECERISTAS incluíram o mesmo ensaio clínico randomizado que os PROPONENTES e descrevem abaixo seus resultados extraídos das publicações localizadas, principalmente do texto completo de Freedland 2023¹¹.

Quadro 15. Resultados, considerando desfechos de eficácia, dos estudos incluídos apresentados pelo PROPONENTE.

Figura 10. Desfechos secundários do EMBARK (análise por intenção de tratar).



Fonte: Adaptado de Freedland et al., 2023 [21]. Os *hazard ratios* foram calculados com base em um modelo de regressão de Cox com o grupo de estudo como a única covariável, com estratificação de acordo com o nível de PSA na triagem, tempo de duplicação do PSA e terapia hormonal prévia, conforme relatado no sistema interativo de resposta. Um *hazard ratio* maior que 1 indica superioridade de placebo + leuprorrelina. Os valores P bilaterais foram calculados com base em um teste log-rank, com estratificação de acordo com o nível de PSA na triagem, tempo de duplicação do PSA e terapia hormonal prévia, conforme relatado no sistema interativo de resposta. A sobrevida livre de metástases no grupo de monoterapia, o tempo para a progressão do PSA, o tempo para o primeiro uso de uma nova terapia antineoplásica e a sobrevida global foram os principais desfechos secundários; as análises dos desfechos secundários não-chave são descritivas. A duração do acompanhamento foi definida como o tempo desde a randomização até a data de corte dos dados. O acompanhamento médio para sobrevida livre de metástases foi de 60,6 meses no grupo com placebo + leuprorrelina e 60,7 meses no grupo de monoterapia. O acompanhamento médio para a sobrevida global foi de 66,0 meses no grupo de combinação, 66,2 meses no grupo com placebo + leuprorrelina e 64,5 meses no grupo de monoterapia. FACT-P denota Avaliação Funcional da Terapia do Câncer – Próstata. FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; PSA: antígeno prostático específico.

Quadro 16. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia.

Estudo (Autor, ano)	Sobrevida global	Sobrevida livre de progressão	Qualidade de vida
Freedland 2023 ¹¹	<p>HR: 0,78 (IC 95% 0,52 a 1,17)</p> <p>IC compatível com redução de 48% a um aumento de 17% no risco de morte com uso de enzalutamida comparado a leuprorrelina.</p> <p>Grupo enzalutamida monoterapia: 42 eventos / 355 participantes Grupo Leuprorrelina: 55 eventos / 358 participantes</p> <p>A morte ocorreu em 55 pacientes no grupo leuprorrelina e em 42 pacientes no grupo monoterapia. A sobrevida global em 5 anos foi 87,2% (83,0 a 90,4) no grupo leuprorrelina e 89,5% (85,6 a 92,4) no grupo enzalutamida monoterapia.</p>	<p><i>Sobrevida livre de metástases:</i> HR: 0,63 (IC 95% 0,46 a 0,87)*</p> <p>IC compatível com redução de 54% a 13% no risco de progressão com uso de enzalutamida comparado a leuprorrelina, em um tempo de seguimento de 60,7 meses.</p> <p>Grupo enzalutamida monoterapia: 63 eventos / 355 participantes Grupo leuprorrelina: 92 eventos / 358 participantes</p> <p><i>Sobrevida livre de progressão de PSA:</i> HR: 0,33 (IC 95% 0,23 a 0,49)</p> <p>IC compatível com redução de 77% a 51% no risco de progressão do PSA com uso de enzalutamida comparado a leuprorrelina, em um tempo de seguimento de 60,7 meses.</p> <p>Grupo enzalutamida monoterapia: 37 eventos / 355 participantes Grupo leuprorrelina: 93 eventos / 358 participantes</p> <p><i>*Hazard Ratio para metástase ou morte</i></p>	<p><i>Primeira piora da qualidade de vida pela ferramenta FACT-P (escore total):</i> HR: 1,17 (IC 95% 0,98 a 1,39)</p> <p>IC compatível com redução de 2% a um aumento de 39% do risco de piora da qualidade de vida com uso de enzalutamida comparado a leuprorrelina.</p> <p>Grupo enzalutamida monoterapia: 263 eventos / 355 participantes Grupo leuprorrelina: 248 eventos / 358 participantes</p>

n/N: nº de eventos/nº de participantes. FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (questionário com 27 itens principais para avaliar quatro domínios físicos, sociais/familiares, emocionais e bem-estar funcional e 12 itens específicos para avaliar sintomas relacionados à próstata. Cada item é avaliado de 0 a 4 e depois combinada para produzir subescala pontuações para cada domínio, bem como uma pontuação global de QV, com pontuações mais altas representando melhor qualidade de vida); IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; HR: Hazard ratio; RR: Risco Relativo. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências, Quadro 22).

Quadro 17. Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	Eventos adversos graves	Qualquer evento adverso
Freedland 2023 ¹¹	<p>RR 1,17 (IC 95% 0,95 a 1,44)</p> <p>IC compatível com redução de 5% a um aumento de 44% do risco de eventos adversos graves com o uso de enzalutamida comparado à leuprorrelina.</p> <p>Ocorreram 37% eventos graves (131/354) nos pacientes do grupo enzalutamida monoterapia e em 31,6% (112/354) no grupo leuprorrelina.</p> <p>Os eventos adversos que levaram à morte foram 8 no grupo enzalutamida e 3 no grupo leuprorrelina; nenhum foi considerado relacionado ao tratamento conforme investigador.</p>	<p>RR 1,01 (IC 95% 0,98 a 1,03)</p> <p>IC compatível com redução de 2% a um aumento de 3% do risco de quaisquer eventos adversos com o uso de enzalutamida comparado à leuprorrelina.</p> <p>Ocorreram 98% eventos (347/354) nos pacientes do grupo enzalutamida monoterapia e em 97,5% (345/354) no grupo leuprorrelina.</p>

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; RR: Risco Relativo. Este quadro apresenta apenas os resultados numéricos encontrados (a interpretação dos resultados e a certeza das evidências encontradas serão apresentadas na subseção 7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências, Quadro 22).

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE apresentou os resultados dos estudos incluídos de forma narrativa e em figuras. O PROPONENTE não apresentou de forma clara, em formato de quadro, as características do estudo incluído com seus resultados. Para fins deste RAC, os PARECERISTAS optaram por apresentar a “Figura 10. Desfechos secundários do EMBARK (análise por intenção de tratar)” como fontes de dados do PROPONENTE. No estudo EMBARK, a duração do acompanhamento foi definida como o tempo desde a randomização até a data de corte dos dados. O acompanhamento médio para a sobrevida livre de metástase foi de 60,7 meses no grupo enzalutamida + leuprorrelina, 60,6 meses no grupo de leuprorrelina isolada e 60,7 meses no grupo de enzalutamida monoterapia. O acompanhamento médio para a sobrevida global foi de 66,0 meses no grupo enzalutamida + leuprorrelina, 66,2 meses no grupo de leuprorrelina isolada e 64,5 meses no grupo enzalutamida monoterapia.

- Os PARECERISTAS, quando possível e apropriado, calcularam as estimativas de efeito e medidas de dispersão para os desfechos apresentados. Os PARECERISTAS apresentaram os cálculos de Hazard Ratio realizados pelo estudo EMBARK juntamente com o número de eventos por grupo para os desfechos de eficácia sobrevida global, sobrevida livre de progressão (sobrevida livre de metástase e sobrevida livre de progressão do PSA) e tempo até a deterioração da qualidade de vida. Os desfechos de segurança tiveram seus riscos relativos calculados pelos PARECERISTAS a partir dos dados localizados na Tabela 2. Eventos adversos apresentada na publicação Freedland 2023¹¹.
- No estudo EMBARK, é incerto o benefício da enzalutamida em monoterapia em comparação com a leuprorrelina na sobrevida global, com um IC 95% compatível tanto com importante redução como importante aumento do risco (HR: 0,78; IC 95% 0,52 a 1,17). Porém, foi observado benefício na sobrevida livre de metástases (HR: 0,63; IC 95% 0,46 a 0,87) e na sobrevida livre de progressão do PSA (HR: 0,33; IC 95% 0,23 a 0,49). No desfecho qualidade de vida, o IC 95% corresponde com pequena redução como a um aumento do risco de piora da qualidade de vida (HR: 1,17; IC 95% 0,98 a 1,39).
- Quanto aos desfechos de segurança, o estudo EMBARK relatou uma taxa de eventos adversos graves de 37% no grupo enzalutamida em monoterapia e de 31,6% no grupo leuprorrelina. As taxas de quaisquer eventos adversos foram semelhantes entre os grupos.

7.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Quadro 18. Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials – versão 2.0 (RoB 2.0)	Adequado	Tabela de Risco de Viés da Cochrane (RoB versão 1) ¹⁰
Revisores envolvidos	Não informado	Inadequado.	Dois revisores de forma independente
Resolução divergências	Não informado	Inadequado.	Terceiro revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

O PROPONENTE utilizou a ferramenta RoB 2.0 da Cochrane, enquanto os PARECERISTAS utilizaram a primeira versão da ferramenta RoB da Cochrane. A escolha dos PARECERISTAS se justifica pela ausência do domínio “relato seletivo dos desfechos” na versão 2 (RoB 2.0). A versão 2.0 da ferramenta RoB foi desenvolvida para ser utilizada em conjunto com a ferramenta RoB-ME (Risk Of Bias due to Missing Evidence in a synthesis), que aborda em separado alguns aspectos do viés de relato. Contudo, essa ferramenta se encontra em versão preliminar e seu uso ainda não está em vigor. Assim, o uso da ferramenta RoB 2.0 sozinha pode denotar uma avaliação parcialmente adequada.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos pelo PROPONENTE foi apresentada de forma narrativa e os resultados foram copiados abaixo.

Os desfechos avaliados possuíram risco de viés baixo, pois não houve incertezas sobre a presença de vieses no processo de randomização, desvios das intervenções pretendidas, dados de resultados ausentes, fragilidades na forma de medição do resultado ou risco de seleção do resultado relatado. Com relação à qualidade de vida, aponta-se algumas preocupações com relação à avaliação dos desfechos, uma vez que o braço de monoterapia de enzalutamida não foi cegado (Figura 11).

[Texto transferido do documento 20242000218_PTC - Revisão Sistemática – página 43]

Quadro 19. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

Estudo	EMBARK (Freedland 2023)
Geração da sequência de alocação	<p align="center">BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Central randomization will be used and treatment allocation to the 3 treatment groups will be 1:1:1. Randomization will be stratified by screening PSA ≤ 10 ng/mL versus > 10 ng/mL, PSA doubling time ≤ 3 months versus > 3 to ≤ 9 months, and prior hormonal therapy versus no prior hormonal therapy.”</p>

		Justificativa: Adequado. Estudo descreve a utilização de uma central para realização da randomização e para gerar a sequência de alocação.
Sigilo de alocação		<p>BAIXO RISCO</p> <p>Justificativa: Adequado. Protocolo descreve a utilização de um método de alocação centralizada.</p>
Mascaramento (participantes/equipe)	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)”</p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)”</p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente é influenciado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
Mascaramento dos avaliadores dos desfechos	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)”</p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente não é influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores.</p>

	Sobrevida livre de progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “<i>Metastasis-free survival was determined on the basis of imaging-based assessment of disease and monitoring of survival status. Imaging-based assessment of disease, defined according to Response Evaluation Criteria for Solid Tumors, version 1.1, was determined by blinded independent central review with the use of conventional CT or MRI and whole-body radionuclide bone scans to identify bone disease.</i>”</p> <p>“<i>PSA and testosterone levels were quantified by a central laboratory. Patients and site investigators were unaware of the PSA levels during the treatment period.</i>”</p> <p>Justificativa: Adequado. O desfecho foi avaliado por um comitê independente.</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “<i>Patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive enzalutamide plus leuprolide (combination group, double-blind), placebo plus leuprolide (leuprolide-alone group, double-blind), or enzalutamide monotherapy (monotherapy group, open-label)</i>”</p> <p>Justificativa: este desfecho provavelmente é influenciado pela falta de mascaramento dos avaliadores.</p>
	Quaisquer eventos adversos	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
	Qualidade de vida	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>
Dados incompletos	Sobrevida global	<p>ALTO RISCO</p> <p>Justificativa: dos 1.068 participantes que foram randomizados para o estudo, 713 foram considerados para as análises deste RAC, pois correspondiam aos grupos enzalutamida em monoterapia e leuprolina. Desses 713, 363 foram perdidos ao longo do estudo, um total de 50,9%. Além disso, as perdas foram desbalanceadas entre os grupos: 158/355 no grupo enzalutamida em monoterapia e 205/358 no grupo leuprorrelina.</p>
	Sobrevida livre de progressão	<p>ALTO RISCO</p> <p>Idem acima</p>

	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Idem acima
	Quaisquer eventos adversos	ALTO RISCO Idem acima
	Qualidade de vida	ALTO RISCO Idem acima
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO Justificativa: aparentemente os desfechos, seus tempos de seguimento e formas de avaliação planejados nos protocolos foram registrados de forma prospectiva (NCT02319837; MDV3100-13; C3431004; EudraCT2014-001634-28) e relatados ao longo das publicações com resultados.
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificados outros vieses na condução do estudo.

Figura 3. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE.

Figura 11. Risco de viés metodológico do estudo EMBARK, incluso na revisão sistemática.

Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Global	
Sobrevida livre de metástases	+	+	+	+	+	+	● Baixo risco
Sobrevida global	+	+	+	+	+	+	! Algumas preocupações
Tempo até terapia neoplásica	+	+	+	+	+	+	● Alto risco
Duração do tratamento	+	+	+	+	+	+	
Qualidade de vida	+	+	+	!	+	+	D1 Processo de randomização
Segurança	+	+	+	+	+	+	D2 Desvios das intervenções pretendidas
							D3 Dados de desfechos faltantes
							D4 Avaliação do desfecho
							D5 Seleção do desfecho reportado

Figura 4. Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS.

	Geração da sequência de alocação	Sigilo de alocação	Mascaramento (participantes/equipe): Sobrevida global	Mascaramento (participantes/equipe): Sobrevida livre de progressão	Mascaramento (participantes/equipe): Eventos adversos graves	Mascaramento (participantes/equipe): Quaisquer eventos adversos	Mascaramento (participantes/equipe): Qualidade de vida	Mascaramento (participantes/equipe): Taxa de resposta tumoral completa	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Sobrevida global	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Sobrevida livre de progressão	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Eventos adversos graves	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Quaisquer eventos adversos	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Qualidade de vida	Mascaramento dos avaliadores dos desfechos: Taxa de resposta completa	Dados incompletos: Sobrevida global	Dados incompletos: Sobrevida livre de progressão	Dados incompletos: Eventos adversos graves	Dados incompletos: Quaisquer eventos adversos	Dados incompletos: Qualidade de vida	Dados incompletos: Taxa de resposta completa	Relato seletivo dos desfechos	Outros vieses
EMBARK (Freedland 2023)	+	+	+	!	!	!	!		+	+	!	!	!		!	!	!	!	!		+	+

Comentários gerais sobre a avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos

Segundo o PROPONENTE, o risco de viés do estudo EMBARK, avaliado por meio da ferramenta ROB 2.0, foi baixo para a maioria dos domínios. Esta informação consta no documento 20242000218_PTC Revisão Sistemática, página 43, apresentando algumas preocupações apenas para o desfecho

qualidade de vida. Os PARECERISTAS optaram por avaliar o risco de viés com a ferramenta RoB e o estudo foi penalizado principalmente pela falta de mascaramento da equipe/participantes e avaliadores dos desfechos e devido à grande quantidade de perdas.

7.5.4 Certeza no conjunto final das evidências

Quadro 20. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Tabela 9. Tabela síntese de evidências utilizando a metodologia GRADE.

Desfecho	Qualidade de evidência (GRADE)	Efeito do tratamento (IC 95%)	Efeito absoluto (para cada 100 pessoas tratadas, com horizonte temporal de 5 anos)
Enzalutamida monoterapia (n=355) vs. placebo + leuprorrelina (n=358)			
SLM	Moderada (1)	HR 0,63 (0,46 a 0,87)	9 óbitos ou metástases a menos (4 a 13)
SG	Moderada (1)	HR 0,78 (0,52 a 1,17)	2 óbitos a menos (-2 a 5)
Tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica	Moderada (1)	HR 0,54 (0,41 a 0,71)	14 pessoas a menos progridem para outra terapia antineoplásica (-6 a 5)
Tempo até progressão do PSA	Alta	HR 0,33 (0,23 a 0,49)	19 pessoas a menos progridem o PSA (15 a 22)
Suspensão do tratamento na semana 36*	Alta	85,9% vs. 67,8%	18 pessoas a mais podem suspender o tratamento (14 a 22)
Qualidade de vida (tempo até deterioração no FACT-P)	Moderada (1)	HR 1,17 (0,98 a 1,39)	ND
Segurança (eventos grau 3/4)*	Moderada (1)	50,0% vs. 42,7%	7 eventos a mais (2 a 13)

1: evidência rebaixada por imprecisão na estimativa de efeito. *Intervalo de confiança calculado utilizando aproximação binomial devido à indisponibilidade da informação na publicação do artigo. ND: não disponível; SLM: sobrevida livre de metástases; SG: sobrevida global; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; FACT-P: *Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*; HR: *hazard ratio*; PSA: antígeno prostático específico.

Quadro 21. Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise do PARECERISTAS.

Enzalutamida em monoterapia para pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica em alto risco (RBQ)						
População: pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recidiva bioquímica em alto riscos (RBQ)						
Contexto: ambulatorial						
Intervenção: enzalutamida em monoterapia						
Comparação: leuprorrelina + placebo						
Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (IC95%)		Efeito relativo (IC 95%)	Nº de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com leuprorrelina	Risco com enzalutamida				
Sobrevida global	128 por 1.000 em 5 anos	101 por 1.000 (69 para 148)	HR 0.78 (0.52 para 1.17)	713 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{a,b}	É incerto o efeito da enzalutamida no risco de morte quando comparada à leuprorrelina
Sobrevida livre de progressão (sobrevida livre de metástases)	286 por 1.000 em 5 anos	205 por 1.000 (144 para 254)	HR 0.63 (0.46 para 0.87)	713 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^c	Enzalutamida pode aumentar a sobrevida livre de metástases quando comparada à leuprorrelina.
Sobrevida livre de progressão (progressão do PSA)	300 por 1.000 em 5 anos	111 por 1.000 (79 para 160)	HR 0.33 (0.23 para 0.49)	713 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^c	Enzalutamida pode aumentar a sobrevida livre de progressão do PSA quando comparada à leuprorrelina.
Eventos adversos graves	316 por 1.000	370 por 1.000 (301 para 456)	RR 1.17 (0.95 para 1.44)	713 (1 ECR)	⊕○○○ Muito Baixa ^{c,d}	É incerto o efeito da enzalutamida na incidência de eventos adversos graves quando comparada à leuprorrelina.
Quaisquer eventos adversos	975 por 1.000	984 por 1.000 (955 para 1.000)	RR 1.01 (0.98 para 1.03)	713 (1 ECR)	⊕⊕○○ Baixa ^c	Enzalutamida pode ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos

						adversos quando comparada à leuprorrelina.
Qualidade de vida (deterioração pelo FACT-P)	692 por 1.000	664 por 1.000 (263 para 355)	HR 1.17 (0.98 para 1.39)	713 (1 ECR)	⊕○○○ Muito baixa ^{c, e}	É incerto o efeito da enzalutamida na piora da qualidade de vida quando comparada à leuprorrelina.
<p>*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança.</p> <p>Para as medidas de tempo para evento, foi adotado a proporção de pacientes com evento de 5 anos relatados no estudo EMBARK.</p> <p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito</p> <p>Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.</p> <p>Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada</p> <p>Explicações</p> <p>a. Limitações metodológicas: alto risco de viés de atrito (redução em um nível).</p> <p>b. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução importante ou aumento do risco de morte (redução de dois níveis).</p> <p>c. Limitações metodológicas: alto risco de viés de performance e atrito (redução de dois níveis).</p> <p>d. Imprecisão: intervalo de confiança contempla pequena redução ou importante aumento na incidência de eventos adversos graves (redução de um nível).</p> <p>e. Imprecisão: intervalo de confiança contempla redução ou aumento do risco de piora da qualidade de vida (redução de um nível).</p>						

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<ul style="list-style-type: none"> O PROPONENTE realizou a avaliação da certeza das evidências pelo sistema GRADE tendo como referência o estudo EMBARK, assim como os PARECERISTAS. O PROPONENTE considerou que a confiança nas estimativas encontradas era de moderada a alta certeza da evidência. Os PARECERISTAS consideraram a evidência de certeza variando de baixa a muito baixa, devido principalmente às limitações metodológicas (alto risco de viés performance, detecção e atrito) e imprecisão. Eles julgaram a certeza da evidência como baixa para sobrevida global, sobrevida livre de progressão e quaisquer eventos adversos e muito baixa para eventos adversos graves e piora da qualidade de vida.

7.6 Discussão e conclusões

Quadro 22. Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
Sumário da evidência	<p>“A revisão sistemática sobre a efetividade de enzalutamida no tratamento de pacientes com CPHSnm em RBQ identificou o estudo EMBARK, um estudo internacional de Fase 3, randomizado, controlado por placebo. O estudo EMBARK avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA ou enzalutamida monoterapia <i>versus</i> TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Os achados do estudo, envolvendo 1068 pacientes, revelam uma redução no risco de metástase ou morte para pacientes tratados com enzalutamida,</p>	<p>Há evidências de certeza baixa a muito baixa, originadas de um ECR (EMBARK).</p> <p>Os resultados desse ECR indicaram que a enzalutamida em monoterapia, quando comparada à leuprorrelina:</p> <ul style="list-style-type: none"> É incerto seu efeito na sobrevida global (HR 0,78; IC 95% 0,52 a 1,17; muito baixa certeza da evidência); Pode aumentar a sobrevida livre de metástase (HR 0,63; IC 95% 0,46 a 0,87; baixa certeza da evidência); Pode aumentar a sobrevida livre de progressão do PSA (HR 0,33; IC

	<p>estabelecendo um novo padrão para o manejo dessa condição.</p> <p>Os resultados mostram benefícios de alto significado clínico, além de oferecer a possibilidade de interromper o tratamento com segurança na 37ª semana. O tratamento não compromete significativamente a qualidade de vida ou aumenta significativamente os eventos adversos graves, o que destaca sua alta tolerabilidade e segurança.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 46].</p>	<p>95% 0,23 a 0,49; baixa certeza da evidência);</p> <ul style="list-style-type: none"> • É incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves (RR 1,17; IC 95% 0,95 a 1,44; muito baixa certeza da evidência); • Pode ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,01; IC 95% 0,98 a 1,03; baixa certeza da evidência); • É incerto seu efeito no tempo até deterioração da qualidade de vida (HR 1,17; IC 95% 0,98 a 1,39; muito baixa certeza da evidência).
Limitações	Não apresentado.	<p>As evidências são oriundas de um único ECR com três braços avaliando enzalutamida + leuprorrelina <i>versus</i> leuprorrelina + placebo <i>versus</i> enzalutamida em monoterapia. Há incertezas relacionadas às limitações metodológicas e imprecisão das estimativas de efeito.</p> <p>Os resultados de novos estudos podem modificar a direção e o tamanho das estimativas e efeito conhecidos.</p>
Conclusões	“Os resultados do estudo EMBARK trazem uma contribuição importante para o tratamento do câncer de próstata, ao demonstrar que a adição de enzalutamida ao regime de	Apenas um ECR com três braços foi encontrado, avaliando enzalutamida + leuprorrelina <i>versus</i> leuprorrelina +

	<p>tratamento para CPHSnm com RBQ de alto risco oferece benefícios estatisticamente significativos e clinicamente relevantes. Esses resultados reforçam a necessidade de incluir a enzalutamida em monoterapia como estratégia no tratamento de CPHSnm com RBQ. Este avanço representa um progresso não apenas na melhoria da qualidade de vida dos pacientes, mas também na eficácia do manejo do câncer de próstata, destacando o potencial da enzalutamida para reduzir o impacto econômico futuro e transformar o padrão de cuidado nessa condição.”</p> <p>[Texto transferido do documento submetido pelo PROPONENTE – 20242000218_PTC - Revisão Sistemática, página 46].</p>	<p>placebo <i>versus</i> enzalutamida em monoterapia.</p> <p>A enzalutamida em monoterapia pode aumentar a sobrevida livre de metástases e da progressão do PSA e ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos.</p> <p>Seu efeito é incerto na sobrevida global, na incidência de eventos adversos graves e na piora da qualidade de vida.</p> <p>Devido às limitações metodológicas do estudo e a imprecisão dos resultados, há limitações quanto as conclusões sobre a eficácia e segurança do medicamento em comparação com a leuprorrelina. Além disso, não foi identificado nenhum outro estudo que tivesse comparado a enzalutamida em monoterapia com outras opções disponíveis na saúde suplementar.</p>
--	--	--

Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões
<ul style="list-style-type: none"> • Apesar de PROPONENTE e PARECERISTA terem incluído o mesmo ensaio clínico EMBARK, as conclusões possuem diferenças substanciais. • De acordo com as avaliações dos PARERECISTAS, a enzalutamida em monoterapia pode aumentar a sobrevida livre de metástases e da progressão do PSA e ter pouco ou nenhum

efeito na incidência de quaisquer eventos adversos. Seu efeito é incerto na sobrevida global, na incidência de eventos adversos graves e na piora da qualidade de vida.

7.7 Elementos pós-texto

Quadro 23. Componentes dos elementos pós-texto.

Elemento	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Inadequadas	Não foram localizadas as referências citadas de todas as agências internacionais. O formato das referências precisa ser revisado.

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Algumas referências da lista apresentada pelo PROPONENTE precisam ser revistas, pois estão escritas em formatos diferentes.

8. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O estudo de avaliação econômica foi analisado a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de avaliações econômicas ³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

Tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente:

() Custos (análise parcial)

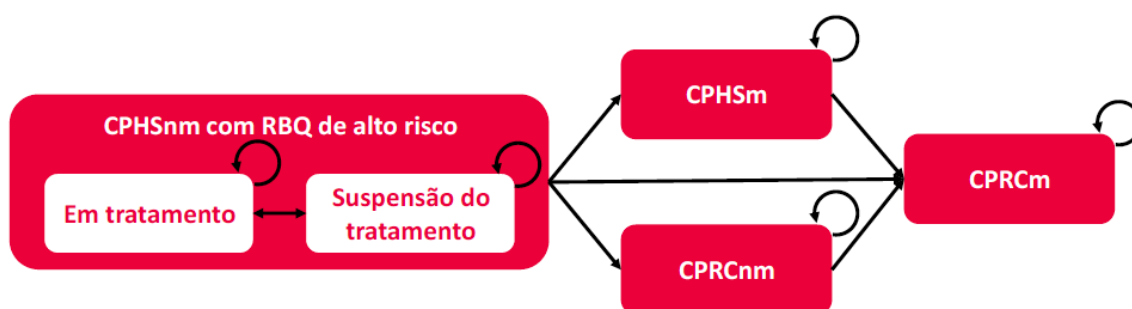
(x) Custo-efetividade

- (x) Custo-utilidade
 () Custo-benefício
 () Custo-minimização

Comentários sobre o tipo de avaliação econômica apresentada pelo proponente

O PROPONENTE apresentou uma análise do tipo semi-Markov, utilizando tanto curvas de sobrevivência, quanto probabilidades de transição para modelar a transição entre os estados de saúde estabelecidos. Os desfechos apresentados foram anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Dessa forma, calculou-se a razão de custo efetividade incremental (RCEI) por AVG e razão de custo utilidade incremental (RCUI) por AVAQ ganho.

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.

O modelo contém cinco estados de saúde: (1) câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) de alto risco, (2) câncer de próstata hormônio-sensível metastático (CPHSm), (3) câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm), (4) câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm) e (5) morte.

Ademais, o PROPONENTE considera que uma proporção de pacientes irá suspender o tratamento, conforme o estudo EMBARK.

" Com relação à enzalutamida, considerou-se que 90,9% dos pacientes interrompem o tratamento, conforme observado no estudo EMBARK, enquanto 67,8% interrompem com TPA [21]. A necessidade de reiniciar a terapia com o tratamento inicial ou utilizar tratamento subsequente também foi

incluída no modelo, sendo utilizados os traçados do modelo Semi-Markov da análise de custo-efetividade da presente submissão."

[20242000218_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 13]

Além disso, o PROPONENTE justifica que a enzalutamida é isenta de ICMS, assim como outros medicamentos antineoplásicos, e, portanto, apresenta o resultado do caso base conforme o preço-fábrica 0% e a análise de sensibilidade com preço-fábrica 18%.

" Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da Lista da CMED divulgada em janeiro de 2024 [32], adotando-se o Preço de Fábrica com 0% de impostos (PF 0%) para os medicamentos com isenção de impostos [33], e 18% de acréscimo de impostos (PF 18%) para os medicamentos sem isenção. 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) [34]. 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 mercado [33]. Para fins de análise, os resultados do caso base são apresentados com PF 0% (real) e PF 18% (análise de sensibilidade)."*

[20242000218_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 20 e 21]

De maneira geral, a ANS utiliza o preço de fábrica e o ICMS de 18% para todas as análises. Deste modo, preserva-se a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição. Eventuais variações do preço podem ser apresentadas em análise de sensibilidade.

8.1 Métodos

A avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 24**.

Quadro 24. Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Perspectiva	Saúde suplementar	Adequado

Horizonte temporal	30 anos	Adequado. O PROPONENTE considerou que a idade média da população com CPHSnm foi de 63,1 anos.
População-alvo	“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 [1]. 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 ≤36 meses ou como dose única ou curso curto (≤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 [2].”	Adequado
Tecnologia	Enzalutamida monoterapia	Adequado.
Comparador	Castração química com terapia de privação androgênica (TPA) (leuprorrelina).	Parcialmente adequado. Seria adequado incluir todos os medicamentos com indicação em bula para esta condição no Brasil, isto é, leuprorrelina, gossirelina, triptorelina e degarelix.
Taxa de desconto anual	5% ao ano	Adequado.
Desfechos de saúde	Anos de vida ganhos (AVG), anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ), custo incremental, razão de custo-efetividade incremental (RCEI – custo incremental/AVG incremental), razão de custo utilidade incremental (RCUI – custo incremental/AVAQ incremental).	Adequado.
Mensuração da efetividade	“Estudo EMBARK para dados sobre a efetividade de enzalutamida e duração do tratamento.”	Adequado. Entretanto, o PROPONENTE não descreve detalhadamente o estudo EMBARK neste anexo, de forma a

	“Estudo EMBARK e outros ensaios clínicos com enzalutamida para estimativa de utilidade em diferentes estados de saúde.”	basear a análise e justificativa para a escolha do mesmo como fonte das informações de efetividade.
Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)	<p>“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.</p> <p>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.”</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Seria importante o PROPONENTE utilizar dados de utilidade da população brasileira de forma a ajustar a utilidade, mas dados nacionais dessa natureza são geralmente de baixa certeza.</p>
Estimativa de recursos e custos	“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.”	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>As fontes de informação agregam incerteza à análise, uma vez que podem não refletir a realidade.</p> <p>As fontes de informação incluíram:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Custos: tabela CMED, PF 0% e PF 18%; - Uso de recursos de saúde: bulas, e literatura; - Monitorização: diretrizes da NCCN; - Custo dos recursos de saúde: Classificação Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM); - Perfil de segurança: literatura e bula;

		- Custo dos eventos adversos: Troca de Informações da Saúde Suplementar (TISS).
Unidade monetária	Real (R\$)	Adequado.
Método de modelagem	<p>“O modelo utilizado foi do tipo Semi-Markov, que é mais comumente utilizado neste tipo de submissão [3–5]. 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.”</p> <p>“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.”</p>	<p>Adequado</p> <p>Há informações suficientes sobre o tipo de modelo analítico de decisão usado e a justificativa para sua escolha.</p>
Pressupostos do modelo	<p>“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.”</p> <p>“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.”</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>O PROPONENTE justifica a escolha do modelo adequadamente, porém, não descreve todos os pressupostos estruturais requeridos para validade do modelo de análise de decisão.</p>
Métodos analíticos	Não apresentado.	<p>Inadequado.</p> <p>O PROPONENTE não descreve métodos analíticos empregados para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo e ajustes para heterogeneidade.</p>
Planilha (transparência e reprodutibilidade)	Anexo	Planilha reprodutível.

Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente

Grande parte do modelo se baseia no estudo EMBARK, o qual não é descrito em detalhes neste anexo. O PROPONENTE considera que suspensão do tratamento ocorre conforme a proporção de pacientes e conforme a duração de suspensão do estudo EMBARK, o que pode não refletir a realidade. Seria importante ajustar os dados de utilidade conforme a realidade da população brasileira.

As fontes de informação para estimar a frequência e o custo de eventos adversos e monitorização foram diversas e agregam incerteza à análise.

Destaca-se também que há diferenças importantes de detalhamento entre o relatório e a planilha submetidos pelo PROPONENTE.

A planilha prevê um mix de tratamentos TPA, isto é, leuprorrelina (88,02%), degarelix (11,65%) e orquiectomia (0,34%). Na aba de custeio, a planilha ainda inclui a bicalutamida (sem indicação para esse estágio de câncer de próstata) e o relugolix (o qual não tem registro na ANVISA) como tratamentos de primeira linha para CPHSnm.

A planilha também esclarece as proporções de pacientes passando do estado "tratamento" para o estado "suspensão de tratamento", isto é, grupo enzalutamida + TPA (90,93%) e TPA (67,80%). Assim como a proporção de pacientes a fazer o caminho inverso mais adiante: grupo enzalutamida + TPA (3,37%) e TPA (4,04%). A duração de tratamento detalhada na planilha foi de 60,6 meses no grupo enzalutamida + TPA e de 55,6 meses no grupo TPA.

8.2 Resultados

Quadro 25. Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
Parâmetros do estudo	O PROPONENTE apresenta de maneira satisfatória os parâmetros de custo e utilização de recursos utilizados na análise de custo-efetividade. Os parâmetros estão descritos tanto no dossiê	Adequado.

	apresentado quanto na planilha em anexo.	
Estimativa do custo e da efetividade incrementais	O PROPONENTE apresenta na tabela 14 a estimativa de custo e efetividade incrementais com cada intervenção.	Adequado. Para cada intervenção, há relato dos valores médios para as principais categorias de custos estimados e desfechos de interesse, assim como relato da RCEI.
Análise de sensibilidade	<p>“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.</p> <p>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 [44]. Os parâmetros calculados a partir de distribuições paramétricas foram variados utilizando decomposições de Cholesky para SG (tais informações podem ser consultadas no modelo submetido).</p> <p>Na análise de sensibilidade determinística, cada parâmetro utilizado no modelo foi modificado individualmente, observando-se os efeitos desta modificação na RCEI e RCU. Para a variação de custos ou parâmetros com intervalo de confiança desconhecido, considerou-se uma redução ou</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Para avaliações econômicas baseadas em um único estudo (EMBARC), seria importante haver descrição do efeito das incertezas na amostragem realizada nas estimativas incrementais de custos e de efetividade; além de descrição do impacto de pressupostos metodológicos (como taxa de desconto e perspectiva da análise).</p>

	aumento de 25% na estimativa central.”	
Caracterização da heterogeneidade	Não realizado.	Adequado.

Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente

O PROPONENTE mostra, em sua análise de sensibilidade, que as variáveis com maior probabilidade de impactar o modelo foram o custo de aquisição da enzalutamida, a duração do tratamento com enzalutamida em meses e a probabilidade de transição do estado CPHSnm para CPCRnm (câncer de próstata resistente à castração não-metastático) da coorte tratada com TPA.

Dessa forma, os PARECERISTAS consideraram que:

- (1) Basear a duração do tratamento unicamente no estudo EMBARK pode trazer grande incerteza à análise e não refletir adequadamente a realidade.
- (2) De maneira geral, a ANS utiliza o preço de fábrica e o ICMS de 18% para todas as análises. Deste modo, preserva-se a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição. Eventuais variações do preço podem ser apresentadas em análise de sensibilidade.
 - a. De nota, o PROPONENTE apresentou análise de sensibilidade que considerou todos os medicamentos com 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 [33]. Como resultado dessa simulação, calculou-se custos totais com enzalutamida monoterapia de R\$ 607,264 e monoterapia de TPA de R\$ 137,088. Os custos incrementais enzalutamida monoterapia vs. TPA monoterapia foram R\$ 470.176, com RCEI (custo/AVG) de R\$ 372.377 e RCUI (custo/AVAQ) de R\$ 388.010. É importante notar que enzalutamida não está sujeita a ICMS; logo, essa análise de sensibilidade é apenas ilustrativa."*
[20242000218_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 25]

Quadro 26. Diferença de custo da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE.

Fármaco	Custo de tratamento anual	Diferença de custos – anual
Tecnologia-Intervenção Enzalutamida	R\$ 488.391	R\$ 374.539
TPA	R\$ 113.852	

Quadro 27. Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

Item	Efetividade AVG	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Enzalutamida monoterapia	8,27	1,26	R\$ 488.391	R\$ 347.539	R\$ 296.633/ AVG
TPA monoterapia	7,01		R\$ 113.852		
Item	Efetividade AVAQ	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCUI
Enzalutamida monoterapia	6,42	1,21	R\$ 488.391	R\$ 347.539	R\$ 309.086/ AVAQ
TPA monoterapia	5,21		R\$ 113.852		

Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente

Observa-se que o PROPONENTE utilizou duas medidas de efetividade: anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Assim, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 296.633 por ano de vida ganho, e a razão de custo utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 309.086 por ano de vida ajustado por qualidade.

No custo total dos Quadros 26 e 27, o PROPONENTE considerou custos de aquisição, administração, eventos adversos, monitorização do tratamento e dos estados de saúde.

O PROPONENTE relata que “*para fins de discussão e interpretação de limiar de custo-efetividade na presente análise de custo-efetividade, serão utilizados dados de relação de custo-efetividade incremental de enzalutamida e outros agentes hormonais submetidos em anos anteriores (R\$ 350.000/AVAQ).*” [20242000218_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 12]

No resultado, o PROPONENTE refere: “*A análise de custo-efetividade resultou em uma RCUI de R\$ 309.086 por AVAQ de enzalutamida em monoterapia em comparação à monoterapia com TPA, mostrando-se abaixo do limiar definido de R\$ 350.000/AVAQ.*” [20242000218_Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES, página 28]. No entanto, destaca-se que não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.

8.3 Discussão e conclusões

Quadro 28. Componentes da discussão e conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“A análise de custo-efetividade resultou em uma RCUI de R\$ 309.086 por AVAQ de enzalutamida em monoterapia em comparação à monoterapia com TPA, mostrando-se abaixo do limiar definido de R\$ 350.000/AVAQ. Essa RCUI é inferior à RCUI de outros medicamentos incorporados recentemente no Rol da ANS para tratamento de câncer de próstata, como darolutamida para CPHSm (R\$ 366.497,06/AVAQ), darolutamida par CPRCnm (R\$ 502.229,23/AVAQ) e apalutamida para CPHSm (R\$ 429.143/AVAQ) [3–5]. 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-</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Há sumarização dos principais achados do estudo e explicações sobre como esses achados apoiam as conclusões obtidas.</p> <p>Entretanto, não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE determinou tal limiar de forma arbitrária.</p>

	<p>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.”</p>	
Limitações	Não apresentadas.	<p>Inadequado.</p> <p>O PROPONENTE não cita as limitações de sua análise, as quais incluem uso de duração de tratamento e proporção de pacientes que o suspendem com base em um único estudo, utilizar dados de PF 0%, além de diversas fontes para definição de frequência e uso de recursos de saúde. Tais escolhas metodológicas podem trazer grandes incertezas à análise, como ilustrado pela análise de sensibilidade do PROPONENTE.</p>
<p>Generalização dos achados</p> <p>Implicações para a prática</p>	<p>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 prevenir a progressão do câncer de próstata.</p> <p>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.</p>	<p>Parcialmente adequado.</p> <p>Há discussão sobre a capacidade de generalização dos resultados, se há discussão sobre como os achados do estudo se integram com o conhecimento já existente e as recomendações para a prática.</p> <p>No entanto, destaca-se que não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.</p> <p>Ademais, é importante salientar que a porcentagem de pacientes que pode, de fato, interromper o tratamento e a duração dessa interrupção foi bastante diferente entre os grupos tratados. A fonte dessas informações é unicamente o estudo EMBARK, o que pode não refletir a realidade.</p>

	Considerando seu perfil de eficácia, segurança e custo-efetividade, a enzalutamida 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.	
--	---	--

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente

A análise do PROPONENTE aparenta ter sido bem conduzida, ainda que com limitações inerentes a modelos, isto é, a tentativa de emular a realidade com base nos dados disponíveis. Nesse sentido, o PROPONENTE considerou que uma proporção de pacientes irá suspender o tratamento (aqueles com PSA em concentração baixa) no ciclo 36 por certo período, conforme o estudo EMBARK. Os PARECERISTAS consideram que basear a duração do tratamento e de sua suspensão em um só estudo pode trazer grande incerteza à análise e não refletir adequadamente a realidade.

Não existe limiar de disposição a pagar definido para a saúde suplementar no Brasil, de forma que o PROPONENTE arbitrou tal limiar.

Destaca-se também que o paciente pode retornar ao uso de enzalutamida ou de TPA se a concentração de PSA voltar a subir após a suspensão do tratamento, sem necessariamente mudar de estado de saúde.

Outro ponto de atenção é que o PROPONENTE justifica que a enzalutamida é isenta de ICMS, assim como outros medicamentos antineoplásicos, e, portanto, apresenta o resultado do caso base conforme o preço-fábrica 0% e a análise de sensibilidade com preço-fábrica 18%. Entretanto, essa variável tem grande impacto sobre o modelo, como evidenciado pelas análises de sensibilidade. As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.

Quanto ao comparador, o PROPONENTE considerou, no relatório, somente a leuprorrelina. Contudo, os PARECERISTAS consideram que seria adequado incluir todos os medicamentos com indicação em bula para esta condição no Brasil, isto é, leuprorrelina, gossereleina, triptorrelina e degarelix.

Quanto aos dados de utilidade, seria importante o PROPONENTE utilizar dados de utilidade da população brasileira para ajuste de dados de utilidade estrangeiros.

As fontes de informação para estimar a frequência e o custo de eventos adversos e monitorização foram diversas e agregam incertezas à análise.

Destaca-se também que **há diferenças importantes de detalhamento entre o relatório e a planilha submetidos** pelo PROPONENTE.

8.4 Elementos pós-texto

Quadro 29. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Adequadas.	Adequado.

Comentários adicionais sobre os elementos pós-texto apresentados pelo proponente
Sem comentários adicionais sobre os elementos pós-texto.

O *checklist* de análise crítica da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE está disponível em anexo externo.

9. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

A análise de impacto orçamentário (AIO) foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS e considerando as Diretrizes Metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de análises de impacto orçamentário³ e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

9.1 Métodos

Quadro 30. Principais parâmetros da AIO (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Parâmetros	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
<i>Informações Gerais</i>			
Software utilizado	Microsoft Excel®	Adequado.	Idem.
Modelo	Estático	Adequado.	Idem.
Perspectiva	Sistema de Saúde Suplementar	Adequado.	Idem.
Horizonte temporal	5 anos	Adequado.	Idem.
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
Tecnologia	Enzalutamida monoterapia	Adequado.	Idem.
Comparador	Castração química com TPA (leuprorrelina)	Incerto.	<p>Não está claro se a enzalutamida concorrerá diretamente com a TPA, uma vez que ela também possui indicação em bula para ser realizada em combinação com TPA.</p> <p>A análise de eficácia mostra benefício mais robusto da enzalutamida em combinação do que em monoterapia. Deste modo, é mais lógico aceitar que os pacientes que já teriam predisposição/indicação de TPA no cenário atual iriam apenas adicionar a enzalutamida à linha de</p>

			<p>tratamento. Em contrapartida, os pacientes que não teriam predisposição/indicação de TPA teriam uma nova alternativa de enzalutamida em monoterapia.</p> <p>De fato, ainda não houve tempo para as diretrizes internacionais e nacionais definirem recomendações claras sobre os critérios para uso das terapias e é incerto como a enzalutamida entrará na rotina de cuidado para pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível e com recorrência bioquímica de alto risco.</p> <p>Deste modo, os PARECERISTAS fizeram a análise principal sem considerar concorrência com TPA, ou seja, considerando apenas custos de adição da enzalutamida. Uma análise de sensibilidade também foi prevista para considerar uma pequena concorrência de <i>market share</i> entre o TPA e a enzalutamida.</p> <p>Para a análise considerando o TPA, foram apreciados os seguintes compostos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Agonistas de hormônio liberador de luteotropina (LHRH): goserelina, leuprorrelina e triptorrelina - Antagonistas de LHRH: degarelix.
--	--	--	---

			Um quadro com a posologia, indicação em bula, custo em tabela CMED e custo mensal de terapia foi apresentado no Anexo Externo VI
Cenários	Custo total com e sem a incorporação de enzalutamida; “Um cenário que considera a incorporação conjunta de enzalutamida em combinação com TPA e enzalutamida em monoterapia está disponível no Anexo I, visto que, neste dossiê, foram analisados separadamente, de acordo com instrução da ANS.”	Incerto.	<p>Cenário 1: Incorporação progressiva da enzalutamida em monoterapia sem concorrência com TPA.</p> <p>Cenário 2: Incorporação progressiva da enzalutamida em monoterapia em concorrência discreta com TPA.</p> <p>Cenário 3: análise sensibilidade com incorporação conjunta de enzalutamida monoterapia e enzalutamida + leuprorrelina, com PF 18%</p> <p>Cenário 4: análise sensibilidade com incorporação conjunta de enzalutamida monoterapia e enzalutamida + leuprorrelina, com PF 0%</p>
Participação no mercado	“Para estimar o impacto orçamentário, considerou-se uma taxa de incorporação inicial de 5%, com aumento anual de 5%. Também foram realizadas análises de cenário, considerando uma incorporação mais rápida (incorporação inicial de 10%, com	Incerto.	<p>A estimativa para o <i>market share</i> também é incerta.</p> <p>Não foram identificados dados sobre a taxa de utilização da tecnologia. Existem pacientes em recorrência bioquímica que adotam uma postura de monitoramento (sem tratamento ativo) ou utilizam a TPA. No entanto, provavelmente os pacientes com</p>

	aumento de 10% ao ano, chegando a 50% no último ano) e incorporação mais lenta (incorporação inicial de 2,5%, com aumento de 2,5% ao ano, chegando a 12,5% no quinto ano)."		<p>recorrência bioquímica de alto risco estariam mais predispostos a utilizarem alguma terapia, incluindo a TPA no cenário atual, porém não há dados sobre essa utilização uma vez que a definição de recorrência bioquímica de alto risco foi difundida após a publicação do estudo EMBARK.</p> <p>Deste modo, adotou-se uma difusão da enzalutamida em monoterapia de 15%, uma difusão do TPA de 70% e uma difusão de 15% de pacientes com observação clínica.</p>
<i>População</i>			
População	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco.	Adequado.	Idem.
Cálculo da população elegível	<p>Método epidemiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - População brasileira total¹². - Cobertura saúde suplementar: 26,2%¹³. - Proporção de homens: 48,9%¹² - Proporção 18+: 74,7%¹². - Incidência de câncer de próstata: 0,0679%¹⁴. - Proporção de CPHSnm: 43,6%¹⁵. - Proporção com RBQ após terapia definitiva (prostatectomia ou RT): 8,5%¹⁶. 	<p>Incerto.</p> <p>A referência apresentada pelo PROPONENTE para definição de recidiva bioquímica e alto risco é um resumo de congresso no qual não foram identificados os dados apresentados.</p> <p>É importante ressaltar que a utilização de dados de estudos que definem recidiva bioquímica com outros critérios que não os propostos no estudo EMBARK podem estimar de maneira inadequada a quantidade de pacientes elegíveis.</p>	<p>Devido à inexistência na literatura de estudos epidemiológicos que avaliaram a prevalência de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível e com recidiva bioquímica de alto risco, foi utilizado um único parâmetro com base na opinião de especialista e deve ser considerado um parâmetro por demanda assumida.</p> <p>Método epidemiológico:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Incidência de câncer de próstata: 0,06786%¹⁴. - Proporção de pacientes com câncer sensível à castração e com

	<ul style="list-style-type: none"> - Proporção com RBQ de alto risco: 60,0%¹⁶. - Crescimento populacional anual: 0,6%¹². 		recidiva bioquímica de alto risco: 15% (demanda assumida com base em consulta com especialista).
Subgrupos	Não apresentado.	Adequado.	Idem.
Custos			
Componentes e fontes (tecnologia)	<p>“Os custos unitários de aquisição dos medicamentos foram extraídos da Lista da CMED divulgada em janeiro de 2024 [29], adotando-se o Preço de Fábrica com 0% de impostos (PF 0%) para os medicamentos com isenção de impostos [30], e 18% de acréscimo de impostos (PF 18%) para os medicamentos sem isenção.”</p>	Parcialmente adequado.	As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.
Componentes e fontes (comparadores)		Parcialmente adequado.	As análises para ANS adotam, de maneira geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.
Custos associados	“Para o cálculo do custo de consultas, procedimentos e exames, foi utilizada a Classificação	Inadequado.	Os PARECERISTAS não incluíram parâmetros clínicos devido às incertezas nas estimativas de eventos adversos.

	<p>Brasileira Hierarquizada de Procedimentos Médicos (CBHPM) de 2023 [22].</p> <p>O custo unitário relacionado a cada evento adverso foi calculado a partir da Troca de Informações da Saúde Suplementar (TISS), considerando o custo total médio de hospitalizações relacionadas a classificação internacional de doenças (CID-10) de cada evento adverso (Tabela 4) [28].”</p>		
Custos não incluídos	Não apresentado.	Não se aplica.	O PROPONENTE não discutiu custos não incluídos.
Ajustes	<p>“Com relação à enzalutamida, considerou-se que 90,9% dos pacientes interrompem o tratamento, conforme observado no estudo EMBARK, enquanto 67,8% interrompem com TPA [21]. A necessidade de reiniciar a terapia com o tratamento inicial ou utilizar tratamento subsequente também foi incluída no modelo, sendo utilizados os traçados do modelo Semi-Markov da análise de custo-efetividade da presente submissão.”</p>	Inadequado.	<p>A porcentagem de pacientes que puderam interromper o tratamento variou bastante entre os grupos (86% vs 68%)⁵ e a duração média da suspensão do tratamento foi mais curta no grupo tratado com enzalutamida¹¹.</p> <p>Os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente como o ajuste foi feito na AIO, além de esse ajuste conferir maior incerteza à análise.</p>

Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

O PROPONENTE utilizou o modelo de custo-efetividade para calcular os custos com o primeiro tratamento e tratamentos subsequentes, usando a proporção de pacientes em cada estado de saúde. Utilizou também a frequência de utilização de recursos em saúde, tratamentos subsequentes e custos em cada estado de saúde a partir do modelo de custo-efetividade.

Os PARECERISTAS consideram esse raciocínio adequado para o modelo de custo-efetividade, cujo horizonte temporal é de 30 anos, contudo, a análise de impacto orçamentário é de cinco anos, o que não justifica o uso de todos os estados de saúde ou tratamentos subsequentes.

O PROPONENTE usou dados desse modelo para definir a proporção de pacientes que poderiam suspender o tratamento a partir da semana 36. Entretanto, os PARECERISTAS consideram que não está claro como esse ajuste foi realizado, além de considerarem a análise do NCCN¹⁴. Nesta análise, os painelistas consideraram que a proporção de pacientes que puderam suspender o tratamento foi muito discrepante entre os grupos tratados, assim como a mediana de tempo em suspensão de tratamento¹⁴. Ainda é possível que esses referidos pacientes precisem retornar a usar o tratamento sem, necessariamente, terem progredido de estado de saúde.

Quadro 31. Estimativa da população elegível (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente		Pareceristas		
Ano	População incidente	Ano	População incidente	População em tratamento*
2025	316	2025	2.473	2.473
2026	318	2026	2.488	4.961
2027	320	2027	2.502	7.463
2028	322	2028	2.515	7.505
2029	324	2029	2.526	7.543
Total	1.600	Total	12.504	29.946

Média anual	320	Média anual	2.501	5.989
--------------------	------------	--------------------	--------------	--------------

*Considerado 36 meses de tratamento (ver comentário adicional a seguir)

Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente

Conforme mencionado no quadro 30, os parâmetros para estimativa populacional são incertos. No entanto, a estimativa apresenta pelo PROPONENTE parece subestimar a população elegível. Na análise da enzalutamida para pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível e metastático (UAT 19) foi adotada uma média anual de 752 pacientes incidentes.

Quando consideramos a história natural do câncer de próstata, a ocorrência de metástase está em um momento posterior da recorrência bioquímica de alto risco. Deste modo, é improvável que a incidência seja menor (média anual de 320) em casos de recorrência bioquímica de alto risco quando comparada a pacientes que efetivamente já têm metástase (n=752). No entanto, mais uma vez ressaltamos as incertezas quanto a essas estimativas.

O estudo EMBARK relata que a proporção de pacientes que **não** utilizaram terapia por mais de 24 meses foi de 32,1% no grupo leuprorrelina e 20,4% no grupo enzalutamida em monoterapia¹¹. Deste modo, assumiu-se que a mediana de tempo de tratamento seria maior que 24 meses.

Para fins desse relatório, assumiu-se 36 meses de tempo de tratamento, o que é refletido no Quadro 31, quinta coluna. É importante destacar que a incerteza desse parâmetro pode afetar de maneira importante o impacto orçamentário projetado.

Ademais, em vista da submissão simultânea de enzalutamida + leuprorrelina para a mesma indicação, realizou-se análise de sensibilidade considerando a incorporação conjunta de ambas as modalidades de terapia com enzalutamida, utilizando informações de custo PF 18% (Cenário 3) e PF 0% (Cenário 4).

Quadro 32. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Enzalutamida	0%	0%	0%	0%	0%
TPA	100%	100%	100%	100%	100%

Cenário B – projetado	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Enzalutamida	5%	10%	15%	20%	25%
TPA	95%	90%	85%	80%	75%

Quadro 33. Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

Cenário A – atual	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Enzalutamida	0%	0%	0%	0%	0%
TPA	70%	70%	70%	70%	70%
Observação clínica	30%	30%	30%	30%	30%
Cenário 1 – projetado (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%
Cenário 2 – projetado (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%
Cenário 3 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 18%	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Enzalutamida + leuprorrelina	10%	20%	25%	30%	35%
TPA isolado	60%	50%	45%	40%	35%
Observação clínica	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
Enzalutamida monoterapia	5%	7,5%	10%	12,5%	15%
Cenário 4 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 0%	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Enzalutamida + leuprorrelina	10%	20%	25%	30%	35%
TPA isolado	60%	50%	45%	40%	35%
Observação clínica	25%	22,5%	20%	17,5%	15%
Enzalutamida monoterapia	5%	7,5%	10%	12,5%	15%

Quadro 34. Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente				
Ano	Cenário sem enzalutamida		Cenário com enzalutamida	
	Enza	TPA	Enza	TPA
2025	0	316	16	300
2026	0	318	32	286
2027	0	320	48	272
2028	0	322	64	258
2029	0	324	81	243
Total	0	1.600	241	1.359
Média anual	0	320	48	272

Enza: enzalutamida; TPA: terapia de privação de androgênio; Obs: Observação clínica.

Pareceristas																	
Ano	Cenário sem enzalutamida			Cenário 1 (análise principal sem concorrência com TPA)			Cenário 2 (enzalutamida concorrendo com TPA)			Cenário 3 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 18%				Cenário 4 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 0%			
	Enz a	TPA	Obs	Enza	TPA	Obs	Enza	TPA	Obs	Enza + TPA	TPA	Obs	Enza	Enza + TPA	TPA	Obs	Enza
2025	0	1.731	742	124	1.731	618	173	1.682	618	247	1.484	618	124	247	1.484	618	124
2026	0	3.473	1.488	372	3.473	1.116	571	3.275	1.116	992	2.481	1.116	372	992	2.481	1.116	372
2027	0	5.224	2.239	746	5.224	1.493	1.194	4.777	1.493	1.866	3.359	1.493	746	1.866	3.359	1.493	746
2028	0	5.253	2.251	938	5.253	1.313	1.538	4.653	1.313	2.251	3.002	1.313	938	2.251	3.002	1.313	938
2029	0	5.280	2.263	1.131	5.280	1.131	1.886	4.526	1.131	2.640	2.640	1.131	1.131	2.640	2.640	1.131	1.131
Total	0	20.962	8.984	3.312	20.962	5.672	5.362	1.8912	5.672	7.997	12.965	5.672	3.312	7.997	12.965	5.672	3.312
Médi a anual	0	4.192	1.797	662	4.192	1.134	1.072	3.782	1.134	1.599	2.593	1.134	662	1.599	2.593	1.134	662

Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente

É importante notar que o PROPONENTE considerou que uma proporção de pacientes poderia suspender o tratamento com enzalutamida + leuprorrelina na semana 36 se o PSA fosse considerado indetectável, tal qual ocorreu no estudo EMBARK. Consenso da *National Comprehensive Cancer Network* considerou preocupante que o número de pacientes que foram capazes de suspender o tratamento tenha sido significativamente diferente entre os grupos (91% no grupo enzalutamida + leuprorrelina e 68% no grupo placebo/ leuprorrelina)¹⁴. A duração da suspensão de tratamento foi

mais curta no grupo da enzalutamida monoterapia (11,1 meses) do que nos grupos enzalutamida + leuprorrelina (20,2 meses) e placebo/ leuprorrelina (16,8 meses)⁸.

O cálculo da população elegível apresentado pelo PROPONENTE aparentemente considera apenas a incidência de pacientes, porém, não leva em conta que pacientes podem necessitar retornar ao tratamento com enzalutamida.

O PROPONENTE escreve que “A necessidade de reiniciar a terapia com o tratamento inicial ou utilizar tratamento subsequente também foi incluída no modelo, sendo utilizados os traçados do modelo Semi-Markov da análise de custo-efetividade da presente submissão.”

Entretanto, não está claro no relatório ou planilha como esse dinamismo na coorte de pacientes foi imputado.

9.2 Resultados

Após a análise crítica, a AIO apresentada pelo proponente foi considerada:

() Adequada (robusta e confiável). A mesma AIO foi reproduzida na planilha padrão da ANS, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

(X) Inadequada. Uma nova AIO com ajustes metodológicos foi elaborada, obtendo-se os resultados apresentados a seguir.

Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente
Com relação ao comparador terapia de privação androgênica (TPA), o PROPONENTE considerou apenas a leuprorrelina. Já os PARECERISTAS propõem considerar todos os análogos de LHRH disponíveis no Brasil com indicação em bula, são eles, leuprorrelina, gossirelina, triptorelina e degarelix. O custo e <i>market share</i> imputados pelos PARECERISTAS representam uma combinação desses medicamentos.
Com relação ao cálculo da população elegível, a proporção de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) reflete a soma da proporção de pacientes com estágio I e II da referência citada, a qual reflete estadiamento antigo que pode não refletir o estrato de pacientes alvo deste RAC. Nem a proporção de pacientes com recidiva bioquímica após terapia definitiva, nem a proporção de pacientes com recidiva bioquímica que são de alto risco puderam ser

verificados, já que a referência não pode ser localizada. Os PARECERISTAS consultaram especialista e usaram uma demanda presumida para representar esses pacientes, e destacam a grande incerteza associada a essas estimativas, devido à falta de dados em literatura.

No que se refere aos custos, o PROPONENTE considerou o preço-fábrica 0%, com a justificativa de que a enzalutamida seria isenta de ICMS. Já os PARECERISTAS realizaram o recálculo com o preço-fábrica 18%, para o cenário base, com análises de sensibilidade considerando a incorporação de ambas as terapias de enzalutamida com PF 18% e PF 0%.

O PROPONENTE considerou a proporção de pacientes que interrompe o tratamento e a necessidade de reiniciar a terapia com tratamento inicial ou subsequente de acordo com o estudo EMBARK e o modelo desenvolvido na análise econômica. Os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente como o ajuste foi feito na AIO, além de esse ajuste conferir maior incerteza à análise. Os PARECERISTAS consideraram, para fins de análise, que os pacientes usariam qualquer terapia medicamentosa por 36 meses.

Considerando as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso. Por este motivo foi realizada uma nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS, utilizando como parâmetros e fontes de dados os disponíveis.

Quadro 35. Resumo dos resultados da AIO.

Critério	AIO Proponente	Comentário sobre a AIO proponente	AIO do relatório
Preço da tecnologia	R\$ 2,51 por mg de enzalutamida 160mg por dose Custo de aquisição anual = R\$ 146.844,54	Inadequado. O PROPONENTE considerou PF 0%.	R\$ 3,15 por mg de enzalutamida. Dose recomendada é de 160 mg (4 comprimidos revestidos de 40mg ou 2 comprimidos revestidos de 80mg) Custo de aquisição anual = R\$ 183.382,71
Impacto por cenário	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 82.810.406,00 Alternativo: R\$ 115.536.961,00	Inadequado. O impacto orçamentário foi recalculado.	Acumulado em 5 anos Atual: R\$ 216.843.050,34 Cenário 1 (análise principal sem concorrência com TPA): R\$ 824.144.026,12

			Cenário 2 (cenário com enzalutamida concorrendo com TPA): R\$ 1.178.942.922,63
Impacto incremental	R\$ 32.726.554,00	Inadequado. O impacto orçamentário foi recalculado.	Cenário 1 - Atual: R\$ 607.300.975,77 Cenário 2 - Atual: R\$ 962.099.872,29
Caracterização da incerteza	<p>“Na análise de sensibilidade determinística, observou-se que os parâmetros com maior impacto foram o custo da enzalutamida e a incidência do câncer de próstata”</p> <p>“Essa análise de sensibilidade calculou o impacto orçamentário considerando que todos os medicamentos necessitassem pagar 18% de ICMS (PF 18%), mesmo sendo atualmente enzalutamida isenta desse imposto [30].</p> <p>Com resultado, estimou-se que o impacto orçamentário varie de R\$ 1.771.957 no primeiro ano até R\$ 16.526.371 no quinto ano, um total de R\$ 41.149.267 em cinco anos. Com uma incorporação mais rápida, o impacto seria R\$ 82.298.534, enquanto com uma incorporação mais lenta, seria R\$ 14.380.886.</p> <p>É importante notar que enzalutamida não está sujeita a ICMS; logo, essa</p>	<p>Adequado.</p> <p>A análise de sensibilidade considera todos os parâmetros relevantes para o caso específico, como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização). Incluindo os custos com PF 18%.</p>	<p>Os PARECERISTAS realizaram análise de sensibilidade, considerando a incorporação tanto de enzalutamida monoterapia como de enzalutamida + leuprorrelina, com PF 18% e 0%.</p>

	análise de sensibilidade é apenas ilustrativa.” [Texto reproduzido de 20242000218_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 21 e 22]		
--	---	--	--

Quadro 36. Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente			
Custo	Custo de aquisição anual	Intervalo (se pertinente)	Referência
Enzalutamida	R\$ 140.521,05	R\$ 117.475,63 a R\$ 176.213,45	20242000218_Planilha Análise de Impacto Orçamentário - AIO
Leuprorrelina	R\$ 16.961,51	R\$ 14.179,81 a R\$ 21.269,71	20242000218_Planilha Análise de Impacto Orçamentário - AIO
Degarelix	R\$ 5.730,58	R\$ 4.790,78 a R\$ 7.186,16	20242000218_Planilha Análise de Impacto Orçamentário - AIO
Pareceristas			
Custo	Custo de aquisição anual com valor PF 18%	Custo de aquisição anual com valor PF 0%	Referência
Enzalutamida	R\$ 183.382,71	R\$ 146.341,95	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Leuprorrelina	R\$ 8.924,52	R\$ 7.318,08	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Gosserrelina	R\$ 11.829,60	R\$ 9.700,32	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Triptorrelina	R\$ 11.690,04	R\$ 9.585,84	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Degarelix	R\$ 8.933,80	R\$ 7.325,73	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.
Custo médio TPA	R\$ 10.344,49	R\$ 8.482,49	Anexo III - Planilha de impacto orçamentário elaborada pelos pareceristas.

Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados

O PROPONENTE considera, para primeira linha de tratamento da população de interesse, os custos dos medicamentos enzalutamida e leuprorrelina, além dos custos de eventos adversos, monitoramento e administração.

Os seguintes medicamentos foram considerados como tratamentos subsequentes: degarelix, apalutamida, darolutamida, abiraterona, carboplatina, cisplatina, cabazitaxel, docetaxel, pembrolizumabe e rádio-223. Essas informações estão no Anexo 20242000218_Planilha Análise de Impacto Orçamentário - AIO.

Os PARECERISTAS consideraram somente o custo de aquisição dos medicamentos, sendo o custo das TPA uma média ponderada dos medicamentos leuprorrelina, gosserrelina, triptorrelina e degarelix. Cabe também destacar que considerar custos de tratamentos subsequentes e os outros estados de saúde da análise de custo-efetividade pode ser equivocado, dado o horizonte temporal de cinco anos da AIO. Nos cenários 3 e 4 de sensibilidade, que consideram a incorporação de enzalutamida + leuprorrelina, somente o custo de leuprorrelina foi considerado para esta intervenção, de acordo com indicação em bula.

Quadro 37. Impacto orçamentário total (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente					
Período	Cenário de Referência	Cenário 1 – com incorporação	Cenário 2 - incorporação mais rápida	Cenário 3 - incorporação mais lenta	-
Ano 1	R\$ 6.107.158,00	R\$ 7.517.703,00	R\$ 8.928.248,00	R\$ 6.812.431,00	-
Ano 2	R\$10.448.912,00	R\$ 13.690.850,00	R\$ 16.932.788,00	R\$ 11.715.067,00	-
Ano 3	R\$ 15.815.251,00	R\$ 21.619.465,00	R\$ 27.423.678,00	R\$ 17.901.867,00	-
Ano 4	R\$ 21.954.819,00	R\$ 31.083.240,00	R\$ 40.211.660,00	R\$ 25.059.013,00	-
Ano 5	R\$ 28.484.266,00	R\$ 41.625.703,00	R\$ 54.767.141,00	R\$ 32.758.783,00	-
Total	R\$ 82.810.406,00	R\$ 115.536.961,00	R\$ 148.263.515,00	R\$ 94.247.161,00	-
Pareceristas					
Período	Cenário de Referência	Cenário 1 (análise principal sem concorrência com TPA)	Cenário 2 (Cenário com enzalutamida concorrendo com TPA)	Cenário 3 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 18%	Cenário 4 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 0%
2025	R\$ 17.909.881,89	R\$ 40.588.364,25	R\$ 49.148.046,28	R\$ 85.594.122,41	R\$ 68.691.354,80
2026	R\$ 35.926.885,23	R\$ 104.165.796,98	R\$ 138.506.918,38	R\$ 284.727.200,26	R\$ 227.975.174,06
2027	R\$ 54.043.712,25	R\$ 190.909.983,36	R\$ 268.397.427,84	R\$ 530.426.214,19	R\$ 424.417.432,52

2028	R\$ 54.342.880,32	R\$ 226.372.777,07	R\$ 330.261.296,11	R\$ 636.047.593,37	R\$ 508.699.286,43
2029	R\$ 54.619.690,66	R\$ 262.107.104,45	R\$ 392.629.234,02	R\$ 742.495.646,32	R\$ 593.640.250,54
Total	R\$ 216.843.050,34	R\$ 824.144.026,12	R\$ 1.178.942.922,63	R\$2.279.290.776,55	R\$1.823.423.498,36

Comentários sobre o impacto orçamentário total

O PROPONENTE cita, em seus resultados: “Com a incorporação, foi estimado um aumento de custos com a aquisição de medicamentos (R\$ 32,391,376) e eventos adversos (R\$ 594,630), e uma redução de custos com infusão de medicamentos (-R\$ 109,919), monitoramento relacionado ao tratamento (-R\$ 147,687) e monitoramento relacionado ao estado de saúde (-R\$ 1,845) (Tabela 12).”

E apresenta a tabela abaixo:

Tabela 12. Custo em cinco anos com e sem a incorporação de Enzalutamida monoterapia.

Custo	Sem incorporação	Com incorporação	Impacto orçamentário
Aquisição de medicamentos	R\$ 76,704,946	R\$ 109,096,321	R\$ 32,391,376
Infusão de medicamentos	R\$ 1,025,263	R\$ 915,344	-R\$ 109,919
Eventos adversos	R\$ 1,272,664	R\$ 1,867,293	R\$ 594,630
Monitoramento relacionado ao tratamento	R\$ 2,887,656	R\$ 2,739,970	-R\$ 147,687
Monitoramento relacionado ao estado de saúde	R\$ 919,877	R\$ 918,032	-R\$ 1,845
Total	R\$ 82,810,406	R\$ 115,536,961	R\$ 32,726,554

TPA: terapia de privação androgênica.

[20242000218_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 21]

Os PARECERISTAS optaram por imputar somente o custo de aquisição de medicamentos, e somente no estado de saúde estudado no presente dossiê. Uma vez que o horizonte temporal é de cinco anos, e não ficou claro como os demais estados de saúde e os custos associados foram considerados na análise, os PARECERISTAS não consideraram os custos da progressão da doença. Quanto aos custos associados a eventos adversos e manejo da doença, os PARECERISTAS não os consideraram, pois a fonte de informação para frequência de uso desses recursos é muito incerta.

Quadro 38. Impacto orçamentário incremental (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

Proponente				
Período	Cenário 1 (com incorporação) - Referência (sem incorporação)	Cenário 2 (incorporação mais rápida) - Referência (sem incorporação)	Cenário 3 (incorporação mais lenta) - Referência (sem incorporação)	-
2025	R\$ 1.410.545,00	R\$ 2.821.090,00	R\$ 705.273,00	-
2026	R\$ 3.241.938,00	R\$ 6.483.876,00	R\$ 1.266.155,00	-
2027	R\$ 5.804.214,00	R\$ 11.608.427,00	R\$ 2.086.616,00	-
2028	R\$ 9.128.421,00	R\$ 18.256.841,00	R\$ 3.104.194,00	-
2029	R\$ 13.141.437,00	R\$ 26.282.875,00	R\$ 4.274.517,00	-
Total	R\$ 32.726.555,00	R\$ 65.453.109,00	R\$11.436.755,00	-
Médio	R\$ 6.545.311,00	R\$ 13.090.621,80	R\$ 2.287.351,00	-
Pareceristas				
Período	Cenário 1 (análise principal sem concorrência com TPA)	Cenário 2 (Cenário com enzalutamida concorrendo com TPA)	Cenário 3 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 18%	Cenário 4 - Incorporação progressiva da enzalutamida (em combinação e isolada), PF 0%
2025	R\$ 22.678.482,36	R\$ 31.238.164,40	R\$ 67.684.240,52	R\$ 54.005.233,13
2026	R\$ 68.238.911,75	R\$ 102.580.033,15	R\$ 248.800.315,03	R\$ 198.515.091,01
2027	R\$ 136.866.271,11	R\$ 214.353.715,59	R\$ 476.382.501,95	R\$ 380.101.532,57
2028	R\$ 172.029.896,76	R\$ 275.918.415,79	R\$ 581.704.713,06	R\$ 464.138.068,36
2029	R\$ 207.487.413,79	R\$ 338.009.543,36	R\$ 687.875.955,66	R\$ 548.852.047,70
Total	R\$ 607.300.975,77	R\$ 962.099.872,29	R\$ 2.062.447.726,21	R\$ 1.645.611.972,78
Médio	R\$ 121.460.195,15	R\$ 192.419.974,46	R\$ 412.489.545,24	R\$ 329.122.394,56

Comentários sobre o impacto orçamentário incremental

O PROPONENTE relata, em seus resultados, que:

“o uso de enzalutamida proporciona a inédita possibilidade de reduzir custos relacionados à metástase (uma vez que proporciona mais sobrevida sem metástase em relação ao tratamento hoje disponível na saúde suplementar), além da possibilidade de interrupção da terapia.”

[20242000218_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 22]

Destaca-se que o tempo de seguimento do estudo clínico EMBARK não permite a conclusão de que custos relacionados com metástases seriam diminuídos. Quanto à possibilidade de interrupção da terapia, a quantidade de pacientes que foi elegível para suspensão de tratamento variou de forma significativa no estudo EMBARK, assim como o tempo em que ficaram nesse estado. Dessa forma, o

impacto que essa possibilidade geraria sobre a progressão da doença e sobre o uso de recursos ainda é bastante incerto.

O PROPONENTE apresenta, como análise de sensibilidade, o impacto orçamentário considerando que todos os medicamentos necessitassem pagar 18% de ICMS (PF 18%):

“Com resultado, estimou-se que o impacto orçamentário varie de R\$ 1.771.957 no primeiro ano até R\$ 16.526.371 no quinto ano, um total de R\$ 41.149.267 em cinco anos. Com uma incorporação mais rápida, o impacto seria R\$ 82.298.534, enquanto com uma incorporação mais lenta, seria R\$ 14.380.886. É importante notar que enzalutamida não está sujeita a ICMS; logo, essa análise de sensibilidade é apenas ilustrativa.” [20242000218_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 22]

As análises para ANS adotam, de forma geral, o PF 18% para preservar a comparabilidade entre as avaliações e a validade temporal da análise independente de convênios aprovados em legislação estadual ou de ofertas especiais de aquisição.

Ademais, a população foi calculada por método epidemiológico, o qual sabidamente pode superestimá-la. Contudo, a escassez de dados de demanda aferida da população com câncer de próstata atendida pela saúde suplementar previne o uso de outros métodos.

9.3 Discussão e conclusões

Quadro 39. Componentes da discussão e das conclusões

Componente	Proponente	Análise da proposta
Principais achados	<p>“A análise de impacto estima um total de 11 pacientes em tratamento simultaneamente com enzalutamida no primeiro ano, atingindo 111 no quinto ano. O impacto orçamentário total foi calculado em R\$ 1,410,545 no primeiro ano, chegando a R\$ 13,141,438 no quinto ano (impacto total de R\$ 32,726,554 em cinco anos). O cálculo para a população elegível foi feito com base em informações epidemiológicas e de estudos clínicos brasileiros, sem precisar recorrer a estudos</p>	<p>Inadequado.</p> <p>O PROPONENTE apresentou os resultados do caso base com custos de aquisição PF 0%, o que é inadequado para os padrões da ANS, com base em comparabilidade.</p> <p>Ademais, a referência que estima a proporção de pacientes com CPHSnm utiliza estadiamento de câncer de próstata antigo, o que pode não corresponder à população proposta. Por fim, a referência usada para estimar a proporção de pacientes com recidiva bioquímica e de alto risco não pode ser verificada, sendo proveniente de resumo de congresso e cujo conteúdo não pode ser acessado.</p>

	de outros países, o que aumenta a confiança sobre os achados.” [20242000218_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 22]	
Limitações	Não apresentados.	<p>Inadequado.</p> <p>No que se refere aos comparadores, não está claro se a enzalutamida concorrerá diretamente com a TPA, uma vez que ela também possui indicação em bula para ser realizada em combinação com TPA. Ademais, existem pacientes em recorrência bioquímica que adotam uma postura de monitoramento (sem tratamento ativo) ou utilizam a TPA.</p> <p>No cálculo da população, a referência apresentada pelo PROPONENTE para definição de recidiva bioquímica e alto risco é um resumo de congresso no qual não foram identificados os dados apresentados. Ademais, a referência que estima a proporção de pacientes com CPHSnm utiliza o estadiamento de câncer de próstata antigo, o que pode não corresponder à população proposta (nova classificação). A porcentagem de pacientes que puderam interromper o tratamento e a duração média da suspensão do tratamento foi baseada no estudo EMBARK, o que pode não refletir a realidade. Além disso, os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente como esse ajuste foi feito na AIO, o que confere maior incerteza à análise.</p> <p>O PROPONENTE realizou as análises com PF 0%, sendo que em análises para ANS, as informações devem utilizar o PF 18% para o caso base. Os PARECERISTAS realizaram análises de sensibilidade considerando a incorporação de ambas as terapias com enzalutamida (em monoterapia e em associação), com PF 18% e PF 0%.</p>
Generalização dos achados Implicações para a prática	“Independente do impacto orçamentário total, é importante ressaltar que o medicamento é custo-efetivo, gerando valor para o sistema de saúde por melhorar os desfechos dessa população que possui CPHSnm, uma condição com alto risco de progressão para metástases, o	<p>Inadequado.</p> <p>A conclusão de custo-efetividade se baseia em um limiar arbitrário, uma vez que não há limiar estabelecido para a saúde suplementar no Brasil. Além disso, o impacto orçamentário sempre é relevante, principalmente dadas as incertezas associadas à presente análise. Como a classificação de recidiva bioquímica de alto risco é recente e há poucos dados na</p>

	que reduz significativamente a qualidade de vida e aumenta os custos para o sistema de saúde.” [20242000218_Estudo de Análise de Impacto Orçamentário – AIO, página 22]	literatura, é difícil estimar o número de pacientes que se encaixariam nesse estadió. O estudo clínico que embasa o dossiê tem como desfecho a sobrevida livre de metástases, mas os custos e a permanência associados a esse estado ainda não foram estudados.
--	--	---

Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente
<p>A análise dos PARECERISTAS estima uma média anual de 2.501 pacientes, sendo o impacto orçamentário incremental total de R\$ 607.300.975,77 no cenário em que a enzalutamida não concorre com TPA.</p> <p>Já no cenário em que a enzalutamida concorreria com TPA, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 962.099.872,29.</p> <p>Considerando a possível incorporação de ambas as terapias, enzalutamida em associação com TPA e em monoterapia, os PARECERISTAS realizaram duas análises de sensibilidade. Com PF 18%, o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 2.062.447.726,21, e com PF 0%, de R\$ 1.645.611.972,78.</p> <p>A análise do PROPONENTE foi considerada inadequada. Entre eles, é possível citar a escolha inadequada de comparador, que desconsidera outros TPA com indicação em bula, além da possibilidade de permanecer em vigilância ativa. Existem grandes incertezas associadas com a estimativa da população elegível, o que é agravado pelo fato de que a estimativa do PROPONENTE não pode ser verificada na referência citada.</p> <p>No que se refere aos custos, o PROPONENTE considerou o preço-fábrica 0%, o que afeta os cálculos, sendo preferível usar o PF 18% para o caso base em análises para a ANS. Os PARECERISTAS consideram que o PROPONENTE não relatou de forma transparente o ajuste para a proporção de pacientes que interrompe o tratamento e por quanto tempo. Considerando as limitações apontadas na análise realizada pelo PROPONENTE, é provável que o cálculo do impacto orçamentário esteja impreciso.</p>

9.4 Elementos pós-texto

Quadro 40. Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
Declaração de conflito de interesse	Não se aplica.	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. Os

		PARECERISTAS não tiveram acesso ao documento.
Referências	Inadequadas.	O formato das referências precisa ser revisado.

O *checklist* de análise crítica da AIO apresentada pelo PROPONENTE, bem como a planilha de impacto orçamentário elaborada pelo PARECERISTA, estão disponíveis em anexos externos.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

10.1 Avaliação por outras agências de ATS

A avaliação da enzalutamida para tratamento de CPHSnm com RBQ ainda não foi concluída por outras agências internacionais de incorporação de novas tecnologias em saúde.

[Texto transferido do documento 20242000212_PTC - Revisão Sistemática – página 45]

Quadro 41. Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
CCDA-AMC, Canadá Canada's Drug Agency CDA-AMC	Não apresentada.	Ano da avaliação: abril, 2024. Status: em avaliação. CADTH recebeu uma solicitação de programas públicos de medicamentos para uma revisão de reembolso da enzalutamida para câncer de próstata em recorrência bioquímica, não metastático, sensível à castração Enzalutamide CDA-AMC
Conitec, Brasil http://conitec.gov.br	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
NICE, Inglaterra www.nice.org.uk	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
PBS, Austrália http://www.pbs.gov.au/pbs/home	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
SMC, Escócia https://www.scottishmedicines.org.uk/Home	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.

HAS, França Haute Autorité de Santé - Home (has-sante.fr)	Não apresentada.	Tecnologia não avaliada para a população proposta até o momento.
---	------------------	--

CADTH: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*; Conitec: *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS*; NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; PBS: *Pharmaceutical Benefits Scheme*; SMC: *Scottish Medicines Consortium*; HAS: *The French National Authority for Health (Haute Autorité de santé)*

10.2 Considerações sobre a implementação

É necessário monitorar os níveis de PSA para detectar a recidiva bioquímica. Além disso, é fundamental realizar exames de imagem convencionais para garantir que o paciente não apresente metástases.

10.3. Conclusões

A evidência atualmente disponível sobre eficácia e segurança da enzalutamida em monoterapia para tratamento câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recorrência bioquímica de alto risco é baseada em um ensaio clínico randomizado, estudo EMBARK, com três braços (enzalutamida em monoterapia *versus* enzalutamida + leuprorrelina *versus* leuprorrelina + placebo). Em relação a enzalutamida em monoterapia, quando comparada à leuprorrelina, os resultados indicaram que:

- É incerto seu efeito na sobrevida global (HR 0,78; IC 95% 0,52 a 1,17; muito baixa certeza da evidência);
- Pode aumentar a sobrevida livre de metástase (HR 0,63; IC 95% 0,46 a 0,87; baixa certeza da evidência);
- Pode aumentar a sobrevida livre de progressão do PSA (HR 0,33; IC 95% 0,23 a 0,49; baixa certeza da evidência);
- É incerto seu efeito na incidência de eventos adversos graves (RR 1,17; IC 95% 0,95 a 1,44; muito baixa certeza da evidência);
- Pode ter pouco ou nenhum efeito na incidência de quaisquer eventos adversos (RR 1,01; IC 95% 0,98 a 1,03; baixa certeza da evidência);
- É incerto seu efeito na deterioração da qualidade de vida (HR 1,17; IC 95% 0,98 a 1,39; muito baixa certeza da evidência).

O estudo de custo-efetividade/utilidade mostrou uma RCEI de R\$ 296.633,00 por AVG e uma RCUI de R\$ 309.086,00 por AVAQ com o uso de enzalutamida monoterapia em comparação com TPA monoterapia, considerando a perspectiva da saúde suplementar.

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 neste relatório podem subestimar ou superestimar de maneira importante o impacto orçamentário. Dados epidemiológicos futuros e atualização das diretrizes relevantes podem contribuir para a redução desta incerteza e estimativa mais precisa do impacto orçamentário.

Para o cenário em que a enzalutamida não concorre com TPA, o impacto orçamentário incremental foi de R\$ 607.300.975,77 em comparação com o cenário atual, em um horizonte temporal de cinco anos, correspondente a uma despesa média anual de R\$ 121.460.195,15 para uma população elegível de 2.501 pessoas, em média, ao ano.

Já no cenário em que a enzalutamida concorreria com TPA, o impacto orçamentário incremental seria de R\$ 962.099.872,29 em comparação com o cenário atual, em um horizonte de cinco anos, correspondendo a uma despesa média anual de R\$ 192.419.974,46 para uma população elegível de 2.501 pessoas, em média, ao ano. Considerando a possível incorporação de ambas as terapias, enzalutamida em associação com leuporrelina e em monoterapia, os PARECERISTAS realizaram duas análises de sensibilidade. Com preço de aquisição de medicamentos considerando tabela CMED (PF 18%), o impacto orçamentário incremental total seria de R\$ 2.062.447.726,21 (média anual de R\$412.489.545,24), e com PF 0%, de R\$ 1.645.611.972,78 (média anual de 329.122.394,56).

11. REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 93 p.: il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de pareceres técnico-científicos [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2021. 122 p.: il.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – 2. ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 132 p.:il.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. 1. ed., 1. reimpr. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 76 p.: il.
5. Schaeffer EN et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 3.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024 Apr;22(3):140-150. doi: 10.6004/jnccn.2024.0019. PMID: 38626801.
6. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Disponível em: [Prostate Cancer - Uroweb](#). Acessado em 26 de setembro de 2024.
7. Shore ND et al. Biochemical recurrence in patients with prostate cancer after primary definitive therapy: treatment based on risk stratification. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2024 Jun;27(2):192-201. doi: 10.1038/s41391-023-00712-z. Epub 2023 Sep 7. PMID: 37679602; PMCID: PMC11096125.
8. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5 (updated August 2024). Cochrane, 2024. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
9. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan — a web and mobile app for systematic reviews. Systematic Reviews. 2016; 5:210. doi: 10.1186/s13643-016-0384-4.
10. Higgins J P T, Altman D G, Gøtzsche P C, Vandenbroucke I P, Moher D, Oxman A D et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials BMJ 2011; 343:d5928 doi:10.1136/bmj.d592

Estudos incluídos

11. Estudo EMBARK

11.1. 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. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023;389(16):1453-1465. doi: 10.1056/NEJMoa2303974. PMID: 37851874.

- 11.2. EUCT2024-513521-23-00. C3431004/MDV3100-13: A Phase 3, Randomized, Efficacy and Safety Study of Enzalutamide Plus Leuprolide, Enzalutamide Monotherapy, and Placebo Plus Leuprolide in Men With High-Risk Nonmetastatic Prostate Cancer Progressing After Definitive Therapy. 2024. Disponível em: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2024-513521-23-00>
- 11.3. NCT02319837. Safety and Efficacy Study of Enzalutamide Plus Leuprolide in Patients With Nonmetastatic Prostate Cancer (EMBARK). 2014. Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02319837?cond=NCT02319837&rank=1>
- 11.4. Freedland SJ, De Giorgi U, Gleave M, Rosbrook B, Shen Q, Sugg J, Haas GP, Shore ND. A phase 3 randomised study of enzalutamide plus leuprolide and enzalutamide monotherapy in high-risk non-metastatic hormone-sensitive prostate cancer with rising PSA after local therapy: EMBARK study design. *BMJ Open*. 2021;11(8):e046588. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046588. PMID: 34385241; PMCID: PMC8362713.
- 11.5. Efstathiou E, Davis JW, Titus MA, Chapin BF, Zurita AJ, Wen S, Tapia EMLN, Hoang A, Corn PG, Wang X, Whittington F, Troncso P, Logothetis C. *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34:15(suppl 5002-5002).
- 11.6. Miller K, Mulders P, Freedland SJ, Scher H, Shore N, Park E, Krivoshik A, Phung D, Modelska K, Scardino K. EMBARK: A phase 3, randomized, efficacy and safety study of enzalutamide plus leuprolide, enzalutamide monotherapy and placebo plus leuprolide in men with high-risk nonmetastatic prostate cancer progressing after definitive therapy. *Annals of Oncology*. 2016;27 (Suppl 6): vi243–vi265. doi:10.1093/annonc/mdw372.5
- 11.7. De Giorgi U, Shore N, Sridharan S, Gleave M, Rosbrook B, Shen Q, Sugg J, GP Haas, Freedland SJ. A phase III, randomized study of enzalutamide (ENZA) plus leuprolide (LHRHa), ENZA monotherapy, and placebo plus LHRHa in men with high-risk nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) progressing after local therapy: EMBARK final protocol/study status. *Annals of Oncology*. 2020;31 (S4):S547. doi: [10.1016/j.annonc.2020.08.2085](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2085)
- 11.8. De Giorgi UFF, Freedland SJ, Gleave ME, Tutrone R, Bailen JL, Roos E, Kliment J, Marx GM, Karsh LI, Ramirez-Backhaus M, Uchio E, Supiot S, Tang Y, Rosbrook B, Haas GP, Rosales M, Zohren F, Shore ND. Enzalutamide (enza) monotherapy for the treatment (tx) of prostate cancer with high-risk biochemical recurrence (BCR): EMBARK secondary endpoints. *Annals of Oncology*. 2023;34(S2):S960. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2727
- 11.9. Freedland SJ, Gleave ME, Di Giorgi UFF, Rannikoo A, Pieczonka C, Tutrone R, Venugopal B, Woo H, Ramirez-Backhaus M, Supiot S, Lantz A, Ganguli A, Ivanova J, Kral P, Huang S-P, Saad F, Shore ND. Health-related quality of life (HRQoL) in nonmetastatic hormone-sensitive prostate cancer (nmHSPC) patients (pts) with high-risk biochemical recurrence (BCR) from the EMBARK study. *Annals of Oncology*. 2023;34(S2):S955. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2716
- 11.10. Freedland SJ, Gleave ME, De Giorgi UFF, Rannikko A, Pieczonka C, Sridharan S, Brasso K, Woo H, Gomez Caamaño A, Saranchuk J, Nordquist LT, Ferreira U, Tang Y, Rosbrook B, Haas GP, Rosales M, Zohren F, Shore ND. Treatment (tx) of high-risk biochemically recurrent prostate cancer with enzalutamide (enza) in combination with leuprolide acetate (LA): Secondary endpoints from EMBARK. *Annals of Oncology*. 2023;34(S2):S961. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.2728

- 11.11. Shore ND, Luz MA, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Haas GP, Ramirez-Backhaus M, Rannikko A, Tarazi J, Sridharan S, Sugg J, Tang Y, Tutrone RF, Venugopal B, Villers A, Woo HH, Sydney HHW, Zohren F, Freedland SJ. LBA02-09 - EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2023;210(1):224-226. doi: 10.1097/JU.0000000000003518. Epub 2023 May 2. PMID: 37119051.
- 11.12. Shore ND, Luz MA, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Haas GP, Ramirez-Backhaus M, Rannikko A, Tarazi J, Sridharan S, Sugg J, Tang Y, Tutrone RF, Venugopal B, Villers A, Woo HH, Sydney HHW, Zohren F, Freedland SJ. Erratum: LBA02-09 - EMBARK: A Phase 3 Randomized Study of Enzalutamide or Placebo Plus Leuprolide Acetate and Enzalutamide Monotherapy in High-risk Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *J Urol*. 2023;210(1):224-226. doi: 10.1097/JU.0000000000003518. Epub 2023 May 2. PMID: 37119051.
- 11.13. De Giorgi U, Freedland SJ, Rannikko A, Ramirez-Backhaus M, Villers A, Gleave M, Tarazi J, Tang Y, Haas GP, Rosales M, Shore ND. P151 - Enzalutamide (enza) with or without leuprolide in patients (pts) with European Association of Urology (EAU)-guideline-defined high-risk BioChemically Recurrent prostate cancer (BCR) following Radical Prostatectomy (RP) or Radiation Therapy (RT): EMBARK post hoc analysis. *European Urology*. 2024;85(S1):S213.
- 11.14. Freedland SJ, Mulhall J, Gleave M, De Giorgi U, Saad F, Rannikko A, Ivanova JI, Nasr A, Reisman A, Ganguli A, Kral P, Shore ND. EMBARK post hoc analysis of sexual activity (SA) patient-reported outcome (PRO) measures. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4):Suppl 313. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.313
- 11.15. Freedland SJ, Sieber PR, Gleave M, Di Giorgi U, Mehlhaff BA, Danila DC, Dunshee C, Lallas CD, Pliskin M, Tang Y, Haas GP, Rosales M, Tarazi JCC, Zohren F, Russell D, Shore ND. Enzalutamide combination treatment (tx) suspension in men with high-risk biochemically recurrent (BCR) prostate cancer: Outcomes from EMBARK. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4):Suppl 156. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.156
- 11.16. Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Pieczonka CM, Tutrone Jr RF, Venugopal B, Woo H, Backhaus MR, Supiot S, Lantz A, Ganguli A, Ivanova J, Kral P, Huang S-P, Saad F, Shore N. Longitudinal changes in patient-reported outcomes (PROs) in patients with high-risk biochemically recurrent (BCR) nonmetastatic castration-sensitive prostate cancer (NMCSPC) from the EMBARK study. *Urologic Oncology*. 2024;42(S2):S108. Doi: 10.1016/j.urolonc.2024.01.079
- 11.17. Freedland SJ, Mulhall J, Gleave M, Di Giorgi U, Rannikko A, Saad F, Ramirez-Backhaus M, Ivanova JI, Nasr AF, Ganguli A, Kral P, Reisman A, Shore ND. EMBARK post hoc analysis of sexual activity (SA) patient-reported outcomes (PROs) in patients (pts) who were sexually active or interested in sex at baseline (BL). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16):Suppl5084. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5084
- 11.18. Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Saad F, Ramirez-Backhaus M, Nasr AF, Ivanova JI, Ganguli A, Kral P, Reisman A, Shore ND. EMBARK post hoc analysis of impact of treatment suspension (TxS) on health-related quality of life (HRQoL). *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(16):Suppl 5005. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.5005
- 11.19. Shore ND, Sieber PR, Gleave M, De Giorgi U, Mehlhaff, Danila DC, Dunshee C, Lallas CD, Pliskin M, Tang Y, Haas GP, Rosales M, Tarazi JCC, Zohren F, Russell D, Freedland SJ. Outcomes of men with high-risk biochemically recurrent prostate cancer

who suspended enzalutamide monotherapy treatment in the phase 3 EMBARK study. *Journal of Clinical Oncology*. 2024;42(4):Suppl 15. Doi: 10.1200/JCO.2024.42.4_suppl.15

Referências da avaliação de impacto orçamentário

12. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira 2024. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> (accessed February 1, 2024).
13. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet 2024. http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def (accessed January 21, 2024).
14. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 n.d. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> (accessed February 6, 2023).
15. Braga SFM, Silva RP da, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2021;24. <https://doi.org/10.1590/1980-549720210006>.
16. 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.