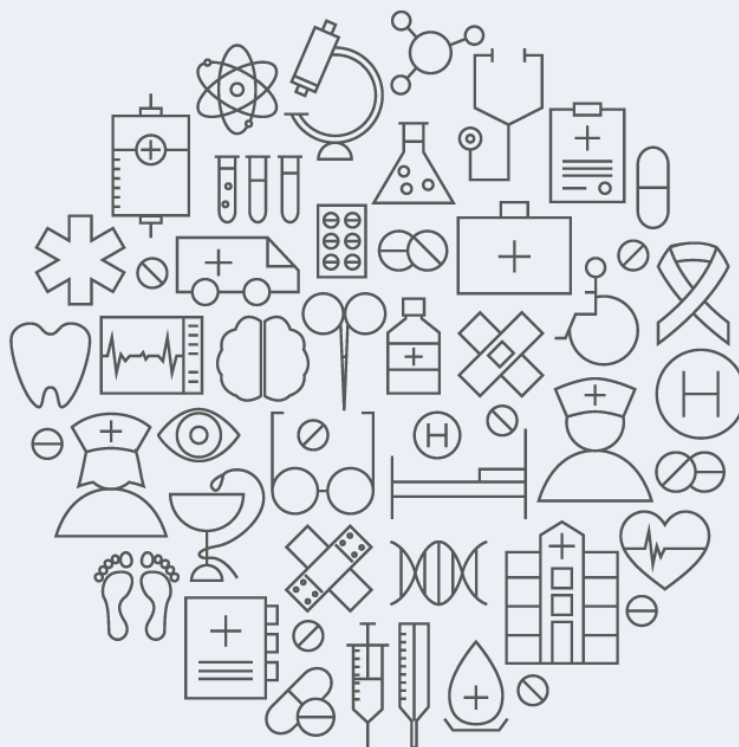


# Relatório de Reanálise Crítica

# Proposta de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde

# Enzalutamida em combinação com terapia de privação androgênica para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco



**AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR**

Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos

Gerência Geral de Regulação Assistencial

Gerência de Assistência à Saúde

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

Rio de Janeiro - RJ

Outubro/2025

## Sumário

1. IDENTIFICAÇÃO .....	9
2. ANÁLISE PRÉVIA .....	9
3. CONTEXTUALIZAÇÃO.....	9
4. RESUMO EXECUTIVO.....	10
5. RESUMO EM LINGUAGEM ACESSÍVEL.....	19
6. CONDIÇÃO CLÍNICA .....	21
6.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos .....	21
6.2. Tratamento recomendado .....	22
7. TECNOLOGIA .....	23
7.1. Fluxograma da linha de cuidado .....	24
7.2. Descrição .....	24
7.3. Ficha técnica.....	25
8. AVALIAÇÃO DE EFICÁCIA/EFETIVIDADE E SEGURANÇA .....	27
8.1. Pergunta estruturada .....	28
8.2. Critérios de elegibilidade .....	29
8.3. Busca por evidências .....	30
8.4. Seleção de estudos e extração de dados .....	33
8.5. Resultados .....	41
8.5.1 Características dos estudos incluídos .....	41
8.5.2 Resultados dos estudos incluídos .....	46
8.5.3 Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos .....	50
8.5.4 Certeza no conjunto final das evidências .....	52
8.6 Discussão e conclusões .....	58
8.7 Elementos pós-texto .....	61

9. AVALIAÇÃO ECONÔMICA .....	62
9.1 Métodos .....	63
9.2 Resultados .....	68
9.3 Discussão e conclusões .....	70
9.4 Elementos pós-texto .....	72
9.5 Outros.....	72
10. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO .....	75
10.1 Métodos .....	75
10.2 Resultados .....	82
10.3 Discussão e conclusões .....	85
10.4 Elementos pós-texto .....	86
10.5 Outros.....	87
11. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
11.1 Avaliação por outras agências de ATS .....	89
11.2 Considerações sobre a implementação .....	90
11.3. Conclusões .....	91
13. REFERÊNCIAS.....	93

## **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).

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Fluxograma da seleção dos estudos apresentado pelo PROPONENTE .....	34
<b>Figura 2.</b> Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia, versão dos PARECERISTAS. ....	35
<b>Figura 3.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos apresentado pelo PROPONENTE. ....	51
<b>Figura 4.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS. ....	52

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1.</b> Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento	9
<b>Quadro 2.</b> Resumo executivo.....	11
<b>Quadro 3.</b> Participação social e recomendações preliminar e final .....	17
<b>Quadro 4.</b> Resumo em linguagem acessível .....	19
<b>Quadro 5.</b> Ficha técnica da tecnologia .....	25
<b>Quadro 6.</b> Pergunta estruturada (PICOS) (versão do proponente e dos pareceristas).....	28
<b>Quadro 7.</b> Critérios de elegibilidade (versão do proponente e dos pareceristas) .....	29
<b>Quadro 8.</b> Estratégias de busca em bases eletrônicas (versão do proponente e dos pareceristas) ....	30
<b>Quadro 9.</b> Fontes de buscas adicionais (versão do proponente e dos pareceristas).....	32
<b>Quadro 10.</b> Características do processo de seleção dos estudos e extração de dados (versão do proponente e dos pareceristas) .....	33
<b>Quadro 11.</b> Estudos excluídos e razões para exclusão (versão do proponente e dos pareceristas) ....	36
<b>Quadro 12.</b> Estudos em andamento no ClinicalTrials.gov (versão do proponente e dos pareceristas)	40

<b>Quadro 13.</b> Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS. ....	42
<b>Quadro 14.</b> Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia .....	46
<b>Quadro 15.</b> Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança. ....	48
<b>Quadro 16.</b> Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos. ....	50
<b>Quadro 17.</b> Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS (RoB-2.0). ....	50
<b>Quadro 18.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE. ....	53
<b>Quadro 19.</b> Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS. ....	54
<b>Quadro 20.</b> Componentes da discussão e das conclusões. ....	58
<b>Quadro 21.</b> Componentes dos elementos pós-texto. ....	61
<b>Quadro 22.</b> Parâmetros da avaliação econômica. ....	63
<b>Quadro 23.</b> Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE. ....	68
<b>Quadro 24.</b> Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE .....	69
<b>Quadro 25.</b> Componentes da discussão e conclusões .....	70
<b>Quadro 26.</b> Elementos pós-texto.....	72
<b>Quadro 27.</b> Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas). ....	75
<b>Quadro 28.</b> Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas). ....	79
<b>Quadro 29.</b> Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE. ....	80

<b>Quadro 30.</b> Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.....	81
<b>Quadro 31.</b> Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS). .....	81
<b>Quadro 32.</b> Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS). .....	82
<b>Quadro 33.</b> Resumo dos resultados da AIO .....	83
<b>Quadro 34.</b> Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas). .....	84
<b>Quadro 35.</b> Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas). .....	84
<b>Quadro 36.</b> Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas). .....	85
<b>Quadro 37.</b> Componentes da discussão e das conclusões .....	86
<b>Quadro 38.</b> Elementos pós-texto.....	87
<b>Quadro 39.</b> Avaliação de outras agências de ATS.....	89

## 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 por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, à custo-efetividade e ao impacto orçamentário do MEDICAMENTO, para tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco, visando avaliar sua INCORPORAÇÃO, no Rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
20252000291	UAT- 182	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA

## 2. ANÁLISE PRÉVIA

A tecnologia em questão já foi avaliada previamente em 23/10/2024 através da UAT nº 143, a qual teve recomendação desfavorável. Conforme relatório de avaliação crítica disponível no website da ANS, a motivação para a recomendação final foi:

A melhor evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da enzalutamida associada à leuprorrelina para o tratamento do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) com recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco é baseada em um ensaio clínico randomizado (estudo EMBARK), cujos resultados indicam que a enzalutamida em combinação com a leuprorrelina provavelmente aumenta a sobrevida global, a sobrevida livre de metástase, o tempo até a progressão do PSA, podendo ter pouco ou nenhum efeito na incidência de eventos adversos em geral (moderada certeza da evidência). No que se refere à incidência de eventos adversos graves e à qualidade de vida (tempo até a deterioração da qualidade de vida), as evidências são de baixa certeza quanto ao ganho de benefícios com a tecnologia, persistindo as incertezas relacionadas às limitações metodológicas e à imprecisão das estimativas de efeito que comprometem a confiança nas evidências atuais para a incorporação da enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de pacientes com CPHSnm com RBQ de alto risco ao Rol. Ressalta-se que a etapa de participação social não agregou elementos que alterassem a análise e subsequente recomendação técnica. As estimativas econômicas possuem incertezas relacionadas à linha de cuidado de pacientes com câncer de próstata sensível à

castração não-metastático, tempo de duração do tratamento, prevalência de recorrência bioquímica de alto risco, *market share* e custeio. A análise de impacto orçamentário apontou para direção de aumento de gasto da ordem de R\$ 291,3 milhões (média anual), para o atendimento de cerca 2.500 pessoas ao ano, no horizonte temporal de cinco anos

### 3. CONTEXTUALIZAÇÃO

A tecnologia avaliada neste RAC está sendo submetida pela segunda vez pelo mesmo proponente para reavaliação. Na análise anterior, realizada em 2024, a recomendação foi desfavorável à sua incorporação ao Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS).

Na submissão anterior (UAT nº 143), a enzalutamida foi apresentada em combinação com a leuprorrelina, componente da terapia de privação androgênica (TPA). Já na atual submissão (UAT nº 182), o medicamento é proposto em associação à TPA como um todo.

Atualmente, a enzalutamida já consta no Rol da ANS 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 pouco sintomáticos após falha de TPA; e
- homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm).

Em ambas as submissões, a população-alvo é composta por pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

Dessa forma, considerando a recomendação desfavorável emitida na primeira submissão, esta reavaliação examina as novas evidências clínicas e econômicas apresentadas e as diferenças em relação à proposta anterior.

## 4. RESUMO EXECUTIVO

### Quadro 2. Resumo executivo

TECNOLOGIA	
Enzalutamida (Xtandi®) em combinação com a terapia de privação androgênica.	
INDICAÇÃO	
Enzalutamida em combinação com a Terapia de privação androgênica para o tratamento de pessoas com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.	
INTRODUÇÃO	
<p>O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais comum entre homens no Brasil, excetuando-se os cânceres de pele não melanoma, e representa um grave problema de saúde pública. Caracteriza-se por alterações malignas nas células da glândula prostática, frequentemente classificadas pelo sistema de Gleason. Nos casos de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco, a progressão é marcada por elevações do antígeno prostático específico (PSA) após tratamento inicial. O conceito de recidiva bioquímica é definido pelo aumento dos níveis séricos de PSA após o tratamento definitivo, na ausência de evidência de metástases detectáveis por exames de imagem convencionais, como tomografia e cintilografia óssea. No entanto, os valores de corte do PSA utilizados para essa definição variam entre os estudos disponíveis na literatura. As complicações incluem risco elevado de progressão para metástases e impacto na qualidade de vida. O tratamento padrão é a terapia de privação androgênica (TPA), mas sua eficácia é limitada pela resistência ao tratamento. A combinação de Enzalutamida com TPA surge como uma inovação terapêutica, potencializando o controle da doença e melhorando desfechos clínicos, como aumento do tempo livre de progressão e redução de metástases.</p>	
PERGUNTA ESTRUTURADA	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
<p><b>P (população):</b> Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco após terapia local.</p> <p><b>I (intervenção):</b> Enzalutamida + TPA</p>	<p><b>P (população):</b> Idem</p> <p><b>I (intervenção):</b> Enzalutamida + TPA (Leuprorrelina)</p> <p><b>C (comparadores):</b> Placebo + TPA (Leuprorrelina)</p>

<p><b>C (comparadores):</b> Placebo + TPA</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>SLM (desfecho primário)</p> <p>SG</p> <p>Tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica.</p> <p>Tempo até progressão do PSA Suspensão do tratamento na semana 36</p> <p>Qualidade de vida</p> <p>Segurança (eventos adversos grau <math>\geq 3</math>)</p> <p><b>S (desenhos de estudos):</b></p> <p>ECRs Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises.</p>	<p>Ou</p> <p>TPA(Leuprorrelina)</p> <p><b>O (desfecho):</b></p> <p>DESFECHOS PRIMÁRIOS (CRÍTICOS):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SLM2 (desfecho primário)</li> <li>• SG3</li> <li>• Qualidade de vida</li> <li>• Segurança (eventos adversos grau <math>\geq 3</math>)</li> </ul> <p>DESFECHOS SECUNDÁRIOS (IMPORTANTES):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo até tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica</li> <li>• Tempo até progressão do PSA4</li> <li>• Suspensão do tratamento na semana 36</li> </ul> <p><b>S (desenhos de estudos):</b> ECRs de fase III e Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de fase III com ou sem meta-análises</p>
--	--

Não foi identificada diferença entre a PICO apresentada anteriormente na proposta UAT 143 (Figura abaixo) e a nova proposta submetida para ressubmissão na UAT 184. Embora o proponente não tenha especificado diretamente qual terapia de privação androgênica (TPA) seria utilizada nas propostas UAT 143 e UAT 184, ao longo do texto fica claro que a enzalutamida é combinada à leuprorrelina no tratamento de pacientes com câncer de próstata. Assim, os pareceristas consideraram a leuprorrelina como o medicamento preferencial dentre as opções de TPA.

Figura: Quadro PICOT UAT 143 (Submissão anterior)

PICOT	Descrição
<b>População</b>	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco* após terapia local
<b>Intervenção</b>	Enzalutamida + TPA
<b>Comparador</b>	Placebo + TPA
<b>Desfechos</b>	SLM (desfecho primário) SG Tempo até 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)

<b>Tipo de estudo</b>	ECRs Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises
-----------------------	---

\*Alto risco definido como um tempo de duplicação do PSA ≤9 meses e um nível de PSA ≥2 ng por mililitro acima do nadir após radioterapia ou ≥1 ng por mililitro após prostatectomia radical com ou sem radioterapia pós-operatória. TPA: terapia de privação androgênica; SLM: sobrevida livre de metástases; SG: sobrevida global; ECRs: ensaios clínicos randomizados; PSA: antígeno prostático específico.

#### EFICÁCIA/EFETIVIDADE/SEGURANÇA

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
Uma revisão sistemática de literatura resultou em 2 artigos inclusos, ambos descrevendo os resultados do estudo EMBARK [20,21]. Além desses estudos, os resultados finais de análise de sobrevida também foram incluídos. Este estudo internacional de Fase 3, randomizado e controlado por placebo, avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA ou enzalutamida monoterapia versus TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Os resultados	A avaliação da enzalutamida em combinação com leuprorrelina, comparada à leuprorrelina isolada, para pacientes com câncer de próstata recorrente bioquímico de alto risco, foi baseada em um ensaio clínico randomizado (EMBARK), de baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. Considerando-se que apenas um estudo foi incluído, o domínio de inconsistência não foi aplicado.

<p>apresentados a seguir se referem ao braço enzalutamida + TPA apenas. O estudo EMBARK incluiu 1068 pacientes (355 com enzalutamida + TPA, 355 com enzalutamida monoterapia e 358 com TPA + placebo), e demonstrou que a terapia combinada reduziu significativamente o risco de metástase ou morte comparada a TPA + placebo, sendo este o desfecho primário (hazard ratio [HR] 0,42, IC 95% 0,30 a 0,61, <math>P &lt; 0,0001</math>, qualidade de evidência alta), com um número necessário para tratar (NNT) de 6,3. Os dados de sobrevida global maduros, no braço enzalutamida + TPA, revelaram que a terapia combinada está associada a uma melhora sobrevida global (SG, HR 0,597, IC 95% 0,44 a 0,80, qualidade de evidência alta), corroborando os dados de sobrevida global imaturos publicados em 2023. Houve melhora no desfecho tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica (HR 0,36, IC 95% 0,26 a 0,49, qualidade de evidência alta), e tempo até progressão do antígeno prostático específico (PSA, HR 0,07, IC 95% 0,03 a 0,14, qualidade de evidência alta), além de possibilitar a suspensão do tratamento a partir da 37ª semana em 90,9% dos casos (qualidade de evidência alta), sem impactar negativamente a qualidade de vida (HR 1,14, IC 95% 0,95 a 1,36, qualidade de evidência moderada) e sem aumentar eventos adversos grau 3/4 (46,5% vs. 42,7%, qualidade de evidência moderada). Por fim, foi demonstrada possibilidade da interrupção segura do tratamento após a 37ª</p>	<p>De forma geral, a certeza da evidência variou de moderada a alta, dependendo do desfecho analisado, sendo os principais motivos de rebaixamento relacionados à imprecisão, quando intervalos de confiança incluíram ausência de efeito ou quando os dados ainda são imaturos.</p> <p><b>Sobrevida Livre de Metástase (SLM)</b></p> <p>Apresentou efeito preciso (HR 0,42; IC95% 0,30–0,61), indicando redução significativa no risco de desenvolvimento de metástases. A certeza da evidência foi alta.</p> <p><b>Sobrevida Global (SG)</b></p> <p>Apesar de sugerir benefício (HR 0,59; IC95% 0,38–0,91), os dados ainda são imaturos, e o intervalo de confiança é relativamente amplo. Por esse motivo, houve rebaixamento por imprecisão, resultando em certeza moderada.</p> <p><b>Qualidade de Vida (FACT-P / BPI-SF)</b></p> <p>Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos, e o IC cruza o nulo, sugerindo incerteza sobre o real efeito da intervenção, BPI-SF (HR: 1,08 (IC95%: 0,89 a 1,30)); FACT-P (HR: 1,14 (IC 95%: 0,95 a 1,36)). A certeza da evidência foi classificada como moderada, após rebaixamento por imprecisão.</p> <p><b>Eventos Adversos Grau <math>\geq 3</math></b></p> <p>A combinação resultou em aumento discreto de EA grau <math>\geq 3</math> (enzalutamida em combinação com</p>
--	---

<p>semana, impactando em uma alocação eficiente de recursos na saúde suplementar.</p>	<p>leuprorrelina: 46,5% vs leuprorrelina: 42,7%). A ausência de IC reportado e a incerteza quanto à magnitude clínica levaram ao rebaixamento por imprecisão, classificando a evidência como moderada.</p> <p>Tempo até Início de Nova Terapia Antineoplásica (TTNT)</p> <p>A intervenção atrasou o início de um novo tratamento (HR 0,36; IC95% 0,26–0,49), com alta certeza da evidência.</p> <p>Progressão do PSA</p> <p>Redução na progressão bioquímica (HR 0,07; IC95% 0,03–0,14) com evidência de alta certeza.</p> <p>Suspensão do Tratamento na Semana 36</p> <p>A taxa de suspensão foi maior no grupo intervenção 90,9% vs leuprorrelina 67,8%, sugerindo maior proporção de pacientes alcançando critérios para pausa no tratamento. A evidência foi classificada como de alta certeza.</p>
<p>Apesar do proponente apresentar dados de sobrevida global oriundos de análise interna e confidencial, esses dados adicionais não foram considerados pelos pareceristas para a análise, pois não atendem aos critérios metodológicos mínimos de validação científica, tais como divulgação em revista indexada e avaliação por pares.</p>	
<p><b>AVALIAÇÃO ECONÔMICA</b></p>	
<p>O demandante elaborou e apresentou análises econômicas de custo-efetividade e custo-utilidade construídas com base em uma estrutura racional de modelos do tipo semi-markov. As análises incluíram simulações de sobrevida global e de transição entre estados de saúde com o objetivo de estimar os desfechos de cada modalidade de tratamento para os beneficiários de planos privados de saúde homens com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco (CPHSnm). Foram comparados os desempenhos clínicos e econômicos da</p>	

combinação da Enzalutamida e terapia de privação androgênica com a abordagem isolada de privação androgênica. Ao final de 360 ciclos de simulação (30 anos), o modelo indicou que o custo total do tratamento com enzalutamida + TPA seria de R\$ 513.870,33 contra R\$123.788,28 dos custos alcançados com o uso da monoterapia com TPA e uma diferença de efetividade de 2,92 AVAQ (7,81 AVAQ vs 4,89 AVAQ). Em termos gerais, a enzalutamida associada a leuprorrelina apresentou maior custo e maior efetividade. A razão de custo-utilidade incremental para o cenário base indica o gasto de R\$ 133.451,28 para cada ano de vida ajustado por qualidade (QALY) adicional. Esses resultados são provenientes, em grande medida, da alimentação do modelo com dados de eficácia comparativa obtidos de um único estudo pivotal (EMBARK), para fase inicial da doença, do uso de diferentes estimativas de transição dos estados de saúde a depender do braço da coorte e do uso de escores de utilidade de população diversa daquela indicada na perspectiva da análise. Diante disso, os resultados do modelo econômico deverão ser considerados com cautela, uma vez que existem incertezas sobre a precisão e adequabilidade de alguns parâmetros empregados e das premissas adotadas.

#### IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
Por meio de uma abordagem epidemiológica, o PROPONENTE estimou uma população média de 320 pacientes elegíveis ao tratamento por ano. No caso base (market share 10%, 20%, 30%, 40% e 50%), o impacto orçamentário incremental médio anual estimado foi de R\$ 14.440.791. No cenário alternativo que considerou uma difusão lenta, o impacto orçamentário incremental médio anual foi de R\$ 4.919.483 e com difusão rápida R\$ 28.881.583 ao ano.	Os pareceristas recalcularam o impacto orçamentário na planilha padrão da ANS. Estimou-se uma média de 626 pacientes incidentes elegíveis ao tratamento por ano. Custos relacionados a eventos clínicos e tratamentos subsequentes não foram considerados devido a sua incerteza. Considerando-se um <i>market share</i> de 10%, 20%, 30%, 40% e 50% nos anos 1 a 5, respectivamente, o impacto orçamentário incremental médio anual foi estimado em R\$ R\$ 95.117.405.

#### EXPERIÊNCIA INTERNACIONAL

<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
A avaliação da enzalutamida para tratamento de CPHSnm com RBQ foi apenas concluída pela agência Canadense de ATS, onde foi	Entre as agências avaliadas, apenas a CADTH (Canadá) e a AIFA (Itália) emitiram pareceres favoráveis à enzalutamida com ou sem adição de TPA para o tratamento do câncer de próstata

incorporada em 26 de novembro de 2024. A Astellas não realizará submissão ao NICE.	sensível à castração não metastático com recidiva bioquímica de alto risco. A CADTH recomendou o reembolso em novembro de 2024, e a AIFA incorporou o medicamento em regime público de reembolso em julho de 2025. Por outro lado, NICE (Inglaterra), PBS (Austrália) e SMC (Escócia) não recomendaram a incorporação, principalmente por ausência de submissão de dados de eficácia pela empresa proponente. Já a Conitec (Brasil) ainda não avaliou o medicamento até o momento.
CONSIDERAÇÕES FINAIS	
<i>Proponente</i>	<i>Pareceristas</i>
Esses resultados reforçam a necessidade de incluir a enzalutamida, seja em combinação com TPA ou como 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.	No contexto atual, observa-se uma carência de estudos que tragam dados conclusivos e maduros referentes à melhora do desfecho de sobrevida global.

### 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.</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>

Apontar eventuais críticas e comentários relevantes relacionadas à tecnologia, à condição de saúde e ao RCP.

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.

## 5. 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 junto com a Terapia de privação androgênica (TPA) 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 [condição clínica] e como ela é tratada?

- O câncer de próstata não metastático sensível à castração com recidiva bioquímica (CPHSnm RBQ) é um tipo de câncer de próstata que não se espalhou para outros órgãos. Durante o tratamento, os níveis de testosterona — hormônio produzido nos testículos — permanecem reduzidos. Entretanto, pode ocorrer elevação do PSA, uma proteína secretada pelas células da próstata e cujo aumento indica possível alteração da doença. Esse aumento do PSA após o tratamento caracteriza a recidiva bioquímica, e os pacientes nessa condição apresentam maior risco de desenvolver metástases.
- O tratamento atualmente disponível é a TPA que utiliza medicamentos para bloquear a produção dos hormônios andrógenos, como a testosterona, ou envolve a retirada cirúrgica dos testículos. Contudo, essas abordagens podem provocar reações adversas significativas.

#### Como este relatório foi feito?

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

#### **Quais foram os principais resultados encontrados?**

Este estudo avaliou se a combinação dos medicamentos enzalutamida + leuprorrelina traz mais benefícios do que o uso de leuprorrelina isolada para homens com câncer de próstata que voltou a crescer (recorrência bioquímica) e que apresentam alto risco de progressão da doença.

Os resultados vêm de um estudo clínico que comparou os tratamentos em mais de mil pacientes.

##### **Principais Resultados:**

- a) Redução do risco de metástase: A combinação dos medicamentos reduziu o risco da doença se espalhar para outras partes do corpo. Esse resultado é considerado de alta confiança pela qualidade das evidências.
- b) Tempo de vida (sobrevida global): Os resultados sugerem que a combinação pode ajudar os pacientes a viverem mais, porém os dados ainda são iniciais e precisam de mais tempo de acompanhamento para confirmação. Por isso, esse achado é considerado de confiança moderada.
- c) Qualidade de vida: O tratamento combinado não mostrou melhora clara na qualidade de vida quando comparado ao uso da leuprorrelina isolada. A confiança nessa conclusão é moderada.
- d) Efeitos colaterais graves: A combinação apresentou um pequeno aumento nos efeitos adversos mais graves (46,5% vs 42,7%). Ainda não se sabe ao certo o tamanho real dessa diferença, então o nível de confiança é moderado.
- e) Atraso na necessidade de um novo tratamento: Com a combinação, os pacientes demoraram mais tempo para precisar iniciar outra terapia contra o câncer, o que é positivo. A evidência desse benefício é alta.
- f) Controle do PSA (exame que monitora a doença): O uso combinado reduziu o risco de piora do PSA, indicando melhor controle da doença. Esse achado tem alta confiança.
- g) Possibilidade de pausa no tratamento: Um número maior de pacientes que usaram a combinação conseguiu fazer uma pausa planejada no tratamento (90,9% contra 67,8%). Há alta confiança nesse resultado.

## 6. CONDIÇÃO CLÍNICA

O câncer de próstata é frequentemente assintomático em estágios iniciais, apresentando curso indolente na maioria dos casos. Essa é uma janela de oportunidades 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 associada 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 – 20252000291\_PTC - Revisão Sistemática, página 12].

### 6.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS

O câncer de próstata é a neoplasia maligna mais prevalente entre homens no Brasil, excluindo-se os casos de câncer de pele não melanoma, e representa um importante problema de saúde pública. Trata-se de uma doença heterogênea que pode variar desde formas indolentes até quadros agressivos com alto potencial de progressão e mortalidade [1]. A definição da doença abrange alterações malignas nas células da glândula prostática, frequentemente classificadas pelo sistema de Gleason, que avalia o grau de diferenciação celular, e pelo estadiamento clínico, que determina a extensão da doença [2]. Nos casos de câncer de próstata hormônio sensível não-metastático com recidiva bioquímica, a doença é caracterizada por elevações significativas do antígeno prostático específico (PSA) após tratamento inicial curativo, como prostatectomia radical ou radioterapia, mas sem evidência de metástases em exames de imagem convencionais [3]. É considerada de alto risco quando o tempo de duplicação do PSA é  $\leq 12$  meses e/ou o escore de Gleason é  $\geq 8$ , indicando maior probabilidade de progressão metastática [3,4].

As complicações associadas a essa condição incluem o risco elevado de progressão para doença metastática, comprometimento da função urinária e sexual, além do impacto psicológico significativo devido à incerteza do prognóstico [4]. Comorbidades comuns em pacientes com câncer de próstata incluem doenças cardiovasculares, diabetes mellitus e outras condições relacionadas à idade avançada, que podem influenciar na escolha do tratamento e no desfecho clínico [5].

Do ponto de vista epidemiológico, o câncer de próstata é o segundo tipo de câncer mais incidente no mundo entre homens, com uma estimativa global de 1,4 milhão de novos casos em 2020 [6]. No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer (INCA) projetam cerca de 71.730 novos casos anuais para o triênio 2023-2025, com uma taxa bruta de incidência de 66,12 casos por 100.000 habitantes [7]. Entre

os pacientes com recidiva bioquímica de alto risco, a prevalência exata é menos documentada, mas sabe-se que até 30% dos homens tratados inicialmente com intenção curativa podem apresentar recidiva bioquímica ao longo do tempo [8].

O impacto dessa condição na morbidade e mortalidade é significativo. Embora o câncer de próstata localizado tenha altas taxas de sobrevida em cinco anos, a recidiva bioquímica aumenta o risco de progressão para doença metastática e morte relacionada ao câncer [9]. Além disso, a qualidade de vida desses pacientes pode ser severamente comprometida devido aos efeitos adversos do tratamento hormonal, como fadiga, perda de massa muscular, disfunção sexual e alterações metabólicas [10]. A carga da doença também é expressiva em termos econômicos, tanto para o sistema público quanto para o privado. Custos relacionados ao diagnóstico, monitoramento contínuo (incluindo exames seriados de PSA e imagem) e tratamentos subsequentes representam um ônus financeiro considerável [11].

## **6.2. TRATAMENTO RECOMENDADO**

O tratamento atualmente preconizado para essa condição baseia-se, predominantemente, na terapia de privação androgênica (ADT, do inglês *Androgen deprivation therapy*), que tem como objetivo reduzir os níveis de androgênios, hormônios que estimulam o crescimento tumoral. Essa abordagem é considerada a base do tratamento para pacientes com recidiva bioquímica de alto risco, sendo frequentemente utilizada como monoterapia inicial [12]. Apesar de sua eficácia em retardar a progressão da doença, a monoterapia com ADT apresenta limitações, como o desenvolvimento de resistência ao tratamento e a progressão para um estado mais avançado da doença [13].

No contexto do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), atualmente estão disponíveis tecnologias que incluem a terapia de privação androgênica isolada para o manejo do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático. Contudo, não há incorporação de combinações terapêuticas que incluam inibidores do receptor de androgênio, como a Enzalutamida, para essa indicação específica [14].

A tecnologia proposta, Enzalutamida em combinação com ADT, representa uma inovação terapêutica no manejo do câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco. Essa combinação se insere como uma estratégia que potencializa os efeitos da ADT, inibindo diretamente o receptor de androgênio na célula tumoral, o que resulta em maior controle da progressão da doença e prolongamento do tempo até o desenvolvimento da resistência à castração

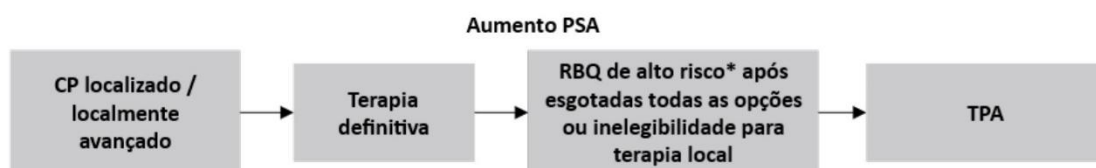
[15]. Estudos clínicos demonstraram que a adição da Enzalutamida à ADT está associada a benefícios em desfechos clínicos importantes, como aumento do tempo livre de progressão e redução do risco de desenvolvimento de metástases [16].

No fluxograma atual da linha de cuidado para o câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco, a TPA é empregada como tratamento isolado. Com a incorporação da Enzalutamida em combinação com TPA, essa tecnologia seria posicionada como uma opção terapêutica para pacientes nessa mesma linha de cuidado, especialmente aqueles classificados como de alto risco pela presença de fatores prognósticos desfavoráveis, como tempo de duplicação do PSA inferior a 10 meses [17].

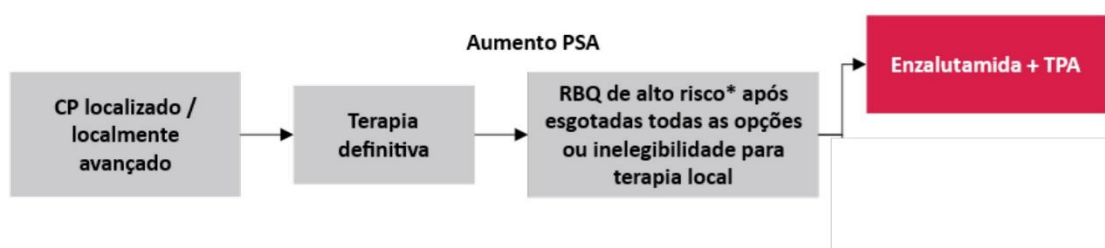
## **7. TECNOLOGIA**

A tecnologia proposta para incorporação no rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS) consiste na utilização da Enzalutamida em combinação com a ADT. A Enzalutamida é um potente inibidor do receptor de andrógeno, que atua bloqueando a sinalização mediada por este receptor, essencial para o crescimento e sobrevivência das células tumorais prostáticas [18]. Quando administrada concomitantemente à ADT, que reduz os níveis séricos de testosterona, esta abordagem terapêutica tem demonstrado benefícios clínicos significativos, incluindo o retardamento da progressão da doença e a melhora nos desfechos relacionados à sobrevivência livre de progressão [19].

## 7.1. FLUXOGRAMA DA LINHA DE CUIDADO



### Fluxograma proposto



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

Observações: no fluxograma atual, um paciente com CP localizado evolui para doença metastática após um evento de RBQ e/ou esgotadas as possibilidades de terapia local definitiva. No fluxograma proposto, o paciente com CP, **após uma RBQ de alto risco E esgotadas as possibilidades de opções definitivas**, enzalutamida + TPA passa a ser uma opção terapêutica.

Fonte: Extraído do relatório do PROPONENTE página 1 (20252000291\_Fluxogramas da linha de cuidado - manejo clínico da doença - condição de saúde)

## 7.2. DESCRIÇÃO

A Enzalutamida é um inibidor do receptor de andrógeno, agindo de forma a bloquear a sinalização desses receptores, que desempenham papel crucial no crescimento e na progressão do câncer de próstata. Este fármaco é administrado via oral e tem demonstrado eficácia significativa em retardar a progressão da doença, melhorar a qualidade de vida dos pacientes e aumentar a sobrevida global. A enzalutamida é geralmente bem tolerada, embora possa estar associada a efeitos colaterais como fadiga, ondas de calor, hipertensão e, em casos raros, convulsões. Sua utilização deve ser feita sob

rigorosa supervisão médica, sendo indicada principalmente para pacientes que já não respondem a terapias tradicionais de privação androgênica.

### 7.3. FICHA TÉCNICA

**Quadro 5.** Ficha técnica da tecnologia

	Item	Descrição
1	<b>Tipo</b>	Medicamento
2	<b>Princípio ativo</b>	Enzalutamida
3	<b>Nome comercial</b>	Xtandi®
4	<b>Fabricante</b>	Pantheon Inc.
5	<b>Detentor do registro</b>	Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos LTDA (CNPJ 07.768.134/0001-04)
6	<b>Apresentação</b>	<p>XTANDI® comprimidos revestidos de 40 mg: 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: Cada comprimido revestido contém 80 mg de enzalutamida e está disponível em embalagens com 56 comprimidos revestidos.</p> <p>Fonte: Bula</p>
7	<b>Indicação aprovada na Anvisa</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> <li>• Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático resistente à castração que tenham recebido terapia com docetaxel.</li> <li>• Tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático resistente à castração.</li> <li>• Tratamento de homens adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração (CPSCm), sem uso de docetaxel concomitante.</li> <li>• Em monoterapia ou em combinação com leuprorrelina</li> </ul>

		(leuprolida), é indicado para o tratamento de homens adultos com câncer de próstata não metastático sensível à castração (CPSCnm) com recidiva bioquímica de alto risco.  Fonte: Bula
8	<b>Indicação proposta pelo proponente</b>	Indicação apresentada pelo proponente no documento 20252000291_PTC - Revisão Sistemática, página 27:  Tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco.
9	<b>Posologia e forma de administração</b>	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.  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.  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.
10	<b>Patente/ registro na ANVISA</b>	Registro PI0610359  Data de validade: 29/03/2026
11	<b>Requisitos obrigatórios</b>	Não há requisitos obrigatórios.
12	<b>Contraindicações</b>	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.  Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.  Fonte: Bula
13	<b>Precauções</b>	O uso de enzalutamida tem sido associado a convulsões.  Houve relatos raros de síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) em pacientes recebendo XTANDI.  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.

		Fonte: Bula
14	<b>Eventos adversos</b>	<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>Fonte: Bula</p>

Fonte: Bula do XTANDI®. Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda. **XTANDI (enzalutamida)**: [bula profissional]. São Paulo: Astellas; 2025. Disponível em: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?numeroRegistro=177170006>

Comentários gerais sobre a ficha técnica
Nenhum comentário adicional.

## 8. 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<sup>1</sup> ou de parecer técnico-científico (PTC)<sup>2</sup>.

O proponente apresentou o seguinte tipo de síntese de evidências:

- ( ) Revisão sistemática.
- ( x ) Parecer técnico-científico (PTC).
- ( ) Outra síntese de evidência. Qual? \_\_\_\_\_.

Comentários gerais sobre escolha do tipo de síntese
---

Embora o PROPONENTE tenha mencionado que realizou uma revisão sistemática, foi elaborado um parecer técnico-científico com o objetivo de identificar ensaios clínicos controlados e revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises.

## 8.1. PERGUNTA ESTRUTURADA

### PERGUNTA ESTRUTURADA DO PROPONENTE:

Enzalutamida é eficaz e segura no tratamento de pacientes com CPHSnM com RBQ de alto risco?

### PERGUNTA ESTRUTURADA DOS PARECERISTAS:

O uso do Enzalutamida em combinação com a terapia de privação androgênica é eficaz/efetivo e seguro para pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco quando comparado à terapia de privação androgênica?

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

Componente	Proponente	Pareceristas
<b>População</b>	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco* após terapia local	Idem.
<b>Intervenção (tecnologia)</b>	Enzalutamida + TPA <sup>1</sup>	Idem.
<b>Comparador</b>	Placebo + TPA <sup>1</sup>	Placebo + TPA <sup>1</sup> (Leuprorrelina) Ou TPA <sup>1</sup> (Leuprorrelina)
<b>Desfechos (outcomes)</b>	DESFECHOS PRIMÁRIOS (CRÍTICOS): <ul style="list-style-type: none"> <li>SLM<sup>2</sup> (desfecho primário)</li> </ul>	DESFECHOS PRIMÁRIOS (CRÍTICOS): <ul style="list-style-type: none"> <li>SLM<sup>2</sup> (desfecho primário)</li> <li>SG<sup>3</sup></li> <li>Qualidade de vida</li> </ul>

	<b>DESFECHOS SECUNDÁRIOS (IMPORTANTES):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SG<sup>3</sup></li> <li>• Tempo até tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica</li> <li>• Tempo até progressão do PSA<sup>4</sup></li> <li>• Suspensão do tratamento na semana 36</li> <li>• Qualidade de vida</li> <li>• Segurança (eventos adversos grau ≥3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Segurança (eventos adversos grau ≥3)</li> </ul> <b>DESFECHOS SECUNDÁRIOS (IMPORTANTES):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tempo até tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica</li> <li>• Tempo até progressão do PSA<sup>4</sup></li> <li>• Suspensão do tratamento na semana 36</li> </ul>
<b>Tipo de estudo</b>	ECRs <sup>5</sup> e Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados com ou sem meta-análises	ECRs <sup>5</sup> de fase III e Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de fase III com ou sem meta-análises

Legenda: \*Alto risco definido como um tempo de duplicação do PSA ≤9 meses e um nível de PSA ≥2 ng por mililitro acima do nadir após radioterapia ou ≥1 ng por mililitro após prostatectomia radical com ou sem radioterapia pós-operatória. 1-TPA: terapia de privação androgênica; 2- SLM: sobrevida livre de metástases; 3- SG: sobrevida global; 4-PSA: antígeno prostático específico; 5- ECRs: ensaios clínicos randomizados.

<b>Comentários gerais sobre adequação da pergunta estruturada considerando a definição dos componentes do acrônimo PICO</b>
A pergunta PICO estruturada pelo PROPONENTE foi considerada adequada. Os PARECERISTAS dividiram os desfechos em primários e secundários.

## 8.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Com base na pergunta PICOS estruturada no item 7.1, o proponente adotou os critérios de elegibilidade descritos no **Quadro 7**.

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

<b>Critérios</b>	<b>Proponente</b>	<b>Pareceristas</b>
<b>Inclusão (PICOS)</b>	População de pacientes com CPHSnm em RBQ de alto risco após terapia local  Estudo do tipo ensaio clínico randomizado (ECR) ou revisão sistemática  Inelegibilidade para RT	Foram incluídos os estudos com delineamento elegível em forma de artigo completo que satisfizeram a pergunta PICO pormenorizada.

<b>Exclusão (PICOS)</b>	Registros de estudos em andamentos Estudos com outras intervenções Ensaio clínico sem comparador ou não randomizados.	Estudos primários ou post-hoc abertos, com análises estatísticas incompletas ou com avaliação dos desfechos de interesse com instrumentos diferentes dos explicitados na PICO, resumos de congresso, estudos em andamento e estudos de braço único ou sem randomização.
<b>Outros critérios</b>	Nenhum critério adicional	Nenhum critério adicional

<b>Comentários gerais sobre os critérios de elegibilidade</b>
Nenhum comentário adicional.

### 8.3. BUSCA POR EVIDÊNCIAS

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

<b>Base de dados</b>	<b>Estratégia</b>	<b>Resultados</b>
<b>MEDLINE</b>	<b>Proponente</b>	100 [10/2023]
	("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 "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]))	
	<b>Pareceristas</b>	176 [08/10/2025]
	("Prostatic Neoplasms"[MeSH Terms] OR "prostatic neoplasm*" [Title/Abstract] OR "Prostate Neoplasm"[Title/Abstract] OR "prostate cancer*" [Title/Abstract] OR "Cancer of	

	Prostate"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Prostate"[Title/Abstract] OR "prostatic cancer*"[Title/Abstract]) AND ("non metastatic"[Title/Abstract] OR "biochemical recurrence"[Title/Abstract]) AND ("enzalutamide"[Supplementary Concept] OR ("mdv 3100"[All Fields] OR "mdv 3100"[All Fields] OR "MDV3100"[All Fields] OR "enzalutamide"[All Fields] OR "xtandi"[All Fields]) OR "hc 1119"[All Fields] OR "hc 1119"[All Fields]))	
<b>EMBASE</b>	<b>Proponente</b>	237 [10/2023]
	('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) OR ('animals'/exp OR 'humans'/exp)) OR ('systematic review': ti OR 'systematic literature review':ti OR 'systematic evidence review':ti OR 'systematic review'/exp))	
	<b>Pareceristas</b>	571 [08/10/2025]
	('prostate cancer'/exp OR 'non metastatic prostate cancer'/exp OR 'biochemical recurrence'/exp) AND 'enzalutamide'/exp AND ('randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp) AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it OR 'clinical trial'/it) ('prostate cancer'/exp OR 'non metastatic prostate cancer'/exp OR 'biochemical recurrence'/exp) AND 'enzalutamide'/exp AND ('randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'systematic review (topic)'/exp) AND [embase]/lim AND ('article'/it OR 'review'/it OR 'clinical trial'/it)	
<b>Cochrane</b>	<b>Proponente</b>	51 [10/2023]
	#1 "prostate cancer" in Title, Abstract, Keywords #2 "non metasta c" in Title, Abstract, Keywords OR "biochemical recurrence" in Title, Abstract, Keywords # enzalutamide in Title, Abstract, Keywords #4 AND #1 AND #2 AND #3	
	<b>Pareceristas</b>	386 [08/10/2025]
	#1 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees 9182	

	<p>#2 ('Prostatic Neoplasms' OR 'prostatic neoplasm*' OR 'Prostate Neoplasm' OR 'prostate cancer*' OR 'Cancer of Prostate' OR 'Cancer of the Prostate' OR 'prostatic cancer*'):ti,ab,kw 19871</p> <p>#3 ('non metastatic' OR 'biochemical recurrence'):ti,ab,kw 12173</p> <p>#4 #2 OR #3 29848</p> <p>#5 #1 AND #4 9182</p> <p>#6 (enzalutamide OR 'mdv 3100' OR 'mdv 3100' OR MDV3100' OR 'enzalutamide' OR 'xtandi' OR 'hc 1119' OR 'hc 1119') 1333</p> <p>#7 (enzalutamide):ti,ab,kw1280</p> <p>#8 #6 OR #7 1333</p> <p>#9 #5 AND #8 386</p>	
<b>LILACS</b>	<b>Proponente</b>	09[10/2023]
	("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")	
	<b>Pareceristas</b>	18 [08/10/2025]
	("cancer de prostata" OR "prostate cancer") AND (enzalutamida OR "enzalutamide") AND db:("LILACS") AND instance:"lilacsplus"	

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

Fonte	Proponente	Pareceristas
<b>1</b>	Lista de referências de estudo relevantes, literatura cinzenta (Google®), resumo de publicações.	Busca manual nas listas de referências de estudos relevantes.
<b>2</b>	-	ClinicalTrials.gov

Comentários gerais sobre as fontes e estratégias de busca
<p>A estratégia de busca inicialmente desenvolvida pelo proponente foi considerada apropriada em relação à proposta apresentada. No entanto, visando a maximizar a sensibilidade da busca e o retorno de estudos pertinentes, os pareceristas optaram por realizar uma busca restrita à intervenção "enzalutamide" e seus respectivos sinônimos e a doença em questão "Prostatic Neoplasms". Adicionalmente, não foram aplicados filtros relacionados ao delineamento dos estudos. Tal abordagem buscou garantir a identificação do maior número possível de evidências primárias relacionadas a enzalutamida.</p>

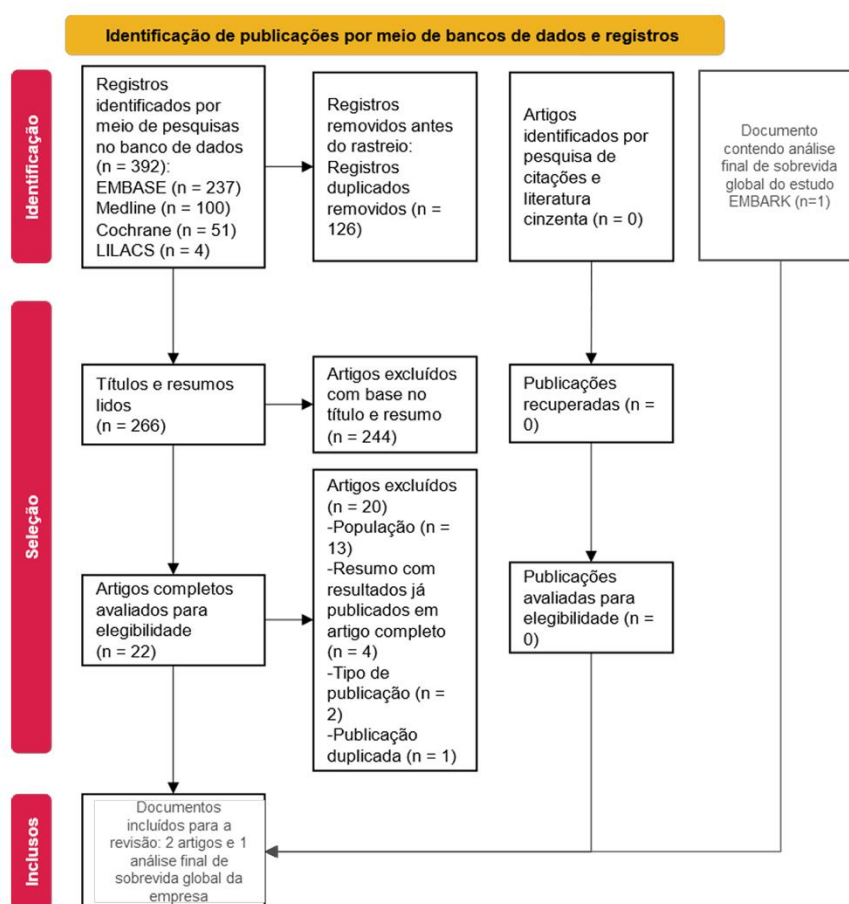
#### 8.4. SELEÇÃO DE ESTUDOS E EXTRAÇÃO DE DADOS

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

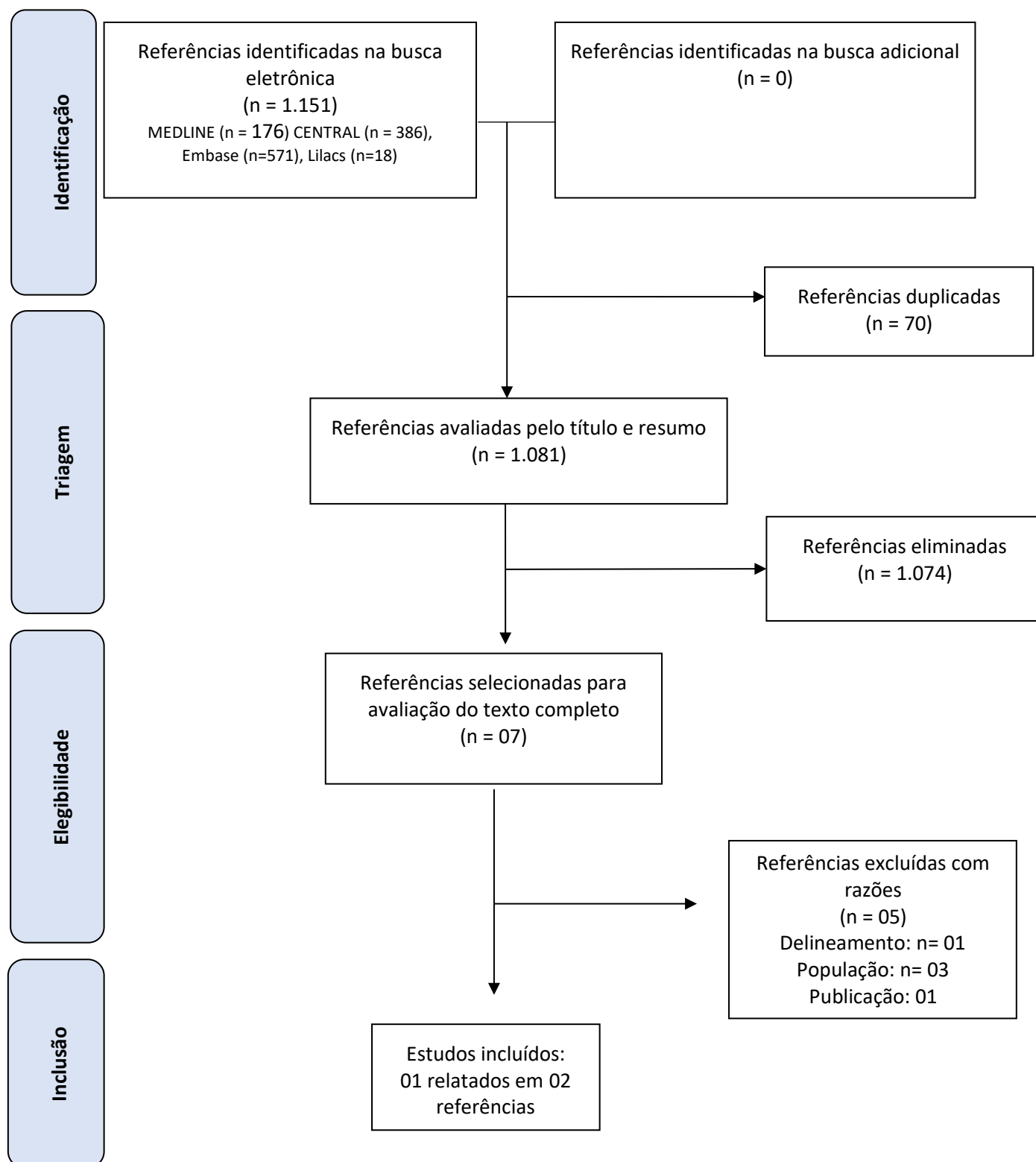
Seleção de estudos			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Plataforma	Não informado	Inadequado	Rayyan
Revisores envolvidos	Dois revisores independentes	Adequado	Dois revisores independentes
Resolução divergências	Consenso, terceiro revisor	Adequado	Dois revisores
Extração de dados			
Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Organização dos dados	Não informado	Inadequado	Microsoft Word
Revisores envolvidos	Dois revisores	Adequado	Um revisor
Resolução divergências	Terceiro revisor	Adequado	Consenso

Comentários gerais sobre o processo de seleção dos estudos e extração de dados
Sem comentários adicionais.

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



**Figura 2.** Fluxograma da seleção dos estudos de acurácia, versão dos PARECERISTAS.



Comentários gerais sobre o fluxograma PRISMA
--

<p>O PROPONENTE apresentou dois estudos publicados integralmente relacionados ao estudo EMBARK, além de um resumo de documento confidencial referente aos dados finais de sobrevida global do mesmo estudo, os quais serão divulgados em plenária da European Society of Clinical Oncology (ESMO) em outubro de 2025. Ressalta-se que os estudos revisados por pares incluídos na submissão anterior permanecem os mesmos. Os pareceristas, na atualização da busca, encontraram os mesmos estudos que o proponente.</p>
--

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

Os estudos excluídos pelo proponente são apresentados abaixo.

ID	Título	Motivo para exclusão	Referência
Palmer, 2013	Safety and Efficacy Study of Enzalutamide in Patients With Nonmetastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	População incorreta	[102]
Heidenreich, 2014	PROSPER: A phase 3 study of enzalutamide in non-metastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC) patients	População incorreta	[103]
Miller, 2016	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	Publicação consiste apenas no desenho do estudo	[104]
Hussain, 2018	Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer	População incorreta	[105]
Attard, 2018	Health-related quality of life (HRQoL) deterioration and pain progression in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC): Results from the PROSPER study	População incorreta	[106]
Saad, 2018	Impact of enzalutamide on pain and health-related quality of life in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Prosper study results	População incorreta	[107]
Tombal, 2018	Patient-reported outcome measures in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: Baseline data from the PROSPER trial	População incorreta	[108]

Tombal, 2019	Patient-reported outcomes following enzalutamide or placebo in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer (PROSPER): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial	População incorreta	[109]
Chowdhury, 2020	Matching-Adjusted Indirect Comparison of Health-Related Quality of Life and Adverse Events of Apalutamide Versus Enzalutamide in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer	População incorreta	[110]
Freedland, 2021	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	Publicação consiste apenas no desenho do estudo	[50]
De Giorgi, 2021	Consistent survival benefit of enzalutamide plus androgen deprivation therapy in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer: PROSPER subgroup analysis by age and region	População incorreta	[111]

Mulati, 2021	Novel Androgen Receptor Inhibitors in Non-Metastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis	População incorreta	[112]
Mori, 2022	Androgen receptor axis-targeted agents for non-metastatic castration-resistant prostate cancer impact on overall survival and safety profile	População incorreta	[113]
Rodriguez, 2022	Impact of New Systemic Therapies in Overall Survival in Non-Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis	População incorreta	[114]
Shore, 2023	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	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[115]
Shore, 2023	EMBARK: A PHASE 3 RANDOMIZED STUDY OF ENZALUTAMIDE OR PLACEBO PLUS LEUPROLIDE ACETATE AND ENZALUTAMIDE MONOTHERAPY IN HIGH-RISK BIOCHEMICALLY RECURRENT PROSTATE CANCER	Publicação duplicada	[115]
Hussain, 2023	Plain Language Summary: Can declines in prostate-specific antigen level indicate how long patients with advanced prostate cancer will live when treated with enzalutamide?	População e tipo de estudo inadequados	[116]
De Giorgi, 2023	1777P Enzalutamide (enza) monotherapy for the treatment (tx) of prostate cancer with high-risk biochemical recurrence (BCR): EMBARK secondary endpoints	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[117]
Freedland, 2023b	1778P Treatment (tx) of high-risk biochemically recurrent prostate cancer with enzalutamide (enza) in combination with leuprolide acetate (LA): Secondary endpoints from EMBARK	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[118]
Freedland, 2023c	1766MO 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	Resumo com mesmos resultados publicados em artigo completo	[119]

PARECERISTAS	
Estudo	Razão para exclusão
Giorgi et al. 2021	Delineamento: Análise post hoc do estudo PROSPER teve como objetivo avaliar a sobrevida global (OS) e a segurança em subgrupos de pacientes por idade (<70 e ≥70 anos) e região geográfica (América do Norte, Europa, Ásia e resto do mundo [ROW]).
Tombal et al. 2019	População: Não menciona os detalhes de terapia local: prostatectomia radical com ou sem radioterapia pós-operatória
Hussain et al. 2018	População: Pacientes não eram hormônio sensíveis
Hoffman-Censits et al. 2013	Tipo de publicação: Artigo de revisão
Sternberg et al. 2020	População: Pacientes não eram hormônio sensíveis

Comentários gerais sobre a lista de estudos excluídos e razões para exclusão
Nenhum comentário adicional.

**Quadro 12.** Estudos em andamento no ClinicalTrials.gov (versão do proponente e dos pareceristas)

PROPONENTE	
Estudo	PICO
Não apresentado	
PARECERISTAS	
Estudo	PICO
Não foram encontrados estudos em andamento no ClinicalTrials.gov.	

Comentários gerais sobre a lista de estudos em andamento
Sem comentários adicionais.

## **8.5. RESULTADOS**

### **8.5.1 CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS**

O PROPONENTE não apresentou tabela com características dos estudos incluídos.

**Quadro 13.** Características dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS.

Estudo (NCT)	Publicação (Autor, ano)	Pais, cenário	Desenho	População (n)	Intervenção	Comparador	Desfechos e <i>time point</i> de avaliação	Principais critérios de inclusão e exclusão	Financiamento
EMBARK	Freedland et al. 2023a	Multicêntrico	ECR	Pacientes com câncer de próstata recorrente bioquímico de alto risco, com um tempo de duplicação do PSA inferior a 9 meses.  (n = 1.068)	Enzalutamida 160 mg por dia + leuprolida (n=355)	Leuprolida(*) + placebo (n=358)  e  Enzalutamida monoterapia 160 mg por dia (n=355)	Tempo máximo de avaliação: 205 semanas	<u>Critérios de Inclusão:</u>  - Pacientes com câncer de próstata recorrente bioquímico, não metastático e sensível à castração.  - Prostate-specific antigen (PSA) com tempo de duplicação inferior a 9 meses.  - Pacientes que não receberam quimioterapia citotóxica ou terapia hormonal prévia, exceto tratamento	Pfizer e Astellas Pharma.
	Freedland et al. 2023b						Qualidade de vida foi medida usando instrumentos como BPI-SF, FACT-P, QLQ-PR25 e EQ-5D-5L  60 meses  - Sobrevida Livre de Metástases  - Sobrevida Geral  - Progressão do PSA  - Uso de Nova Terapia Antineoplásica		

							<ul style="list-style-type: none"> <li>- Desfechos de Qualidade de Vida (FACT-P);</li> <li>- Eventos Adversos</li> </ul>	neoadjuvante/ adjuvante por até 36 meses antes da randomização.  <u>Critérios de Exclusão:</u>  - Pacientes que receberam tratamento hormonal para recorrência bioquímica menos de 9 meses antes da randomização.  - Pacientes com metástases visíveis ou com outros tipos de câncer ativo.	
--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

*Legenda: ECR: Ensaio Clínico Randomizado; (\*)Leuprolida foi administrada na forma de um tratamento hormonal padrão, mas a dosagem específica não foi mencionada; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate*

### Comentários gerais sobre o quadro de características dos estudos incluídos

Duas publicações derivadas do estudo pivotal EMBARK foram identificadas e consideradas tanto pelo proponente quanto pelos pareceristas. O EMBARK consistiu em um ensaio clínico de fase III, randomizado, multicêntrico e controlado, desenhado para avaliar a eficácia e segurança da enzalutamida, administrada em combinação com leuprorrelina ou em monoterapia, em indivíduos com câncer de próstata e recorrência bioquímica de alto risco.

O ensaio clínico foi parcialmente aberto. Ele foi desenhado com duas partes:

- Duplo-cego: Os grupos que receberam enzalutamida + leuprorrelina e placebo + leuprorrelina foram tratados de forma duplo-cega, ou seja, tanto os pacientes quanto os pesquisadores não sabiam qual tratamento estava sendo administrado nesses dois braços.
- Aberto: O grupo que recebeu enzalutamida como monoterapia foi tratado de forma aberta (open-label), ou seja, tanto os pacientes quanto os pesquisadores sabiam que o tratamento era apenas com enzalutamida.

Foram elegíveis pacientes com adenocarcinoma de próstata histologicamente confirmado, ausência de metástases detectáveis por métodos de imagem convencionais e tempo de duplicação do antígeno prostático específico (PSA)  $\leq 9$  meses. Adicionalmente, os critérios de inclusão exigiram PSA  $\geq 1$  ng/mL (para indivíduos previamente submetidos à prostatectomia radical, com ou sem radioterapia) ou elevação de  $\geq 2$  ng/mL acima do nadir (para aqueles tratados exclusivamente com radioterapia), testosterona sérica  $\geq 150$  ng/dL (5,2 nmol/L) e performance status 0–1 segundo o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), indicando preservada capacidade funcional.

Foram excluídos pacientes com histórico de quimioterapia prévia, antecedente de convulsões, evidência de doença metastática em exames de imagem ou candidatos à radioterapia de resgate pós-prostatectomia. Na linha de base, a amostra era predominantemente composta por indivíduos brancos, com média etária de 69 anos e tempo médio de duplicação do PSA de 4,9 meses.

De acordo com o Clinical.Trials, o estudo permanece ativo, porém sem novos recrutamentos de participantes. O início do projeto ocorreu em 17/12/2014, com término previsto para 19/09/2026.

**Freedland et al., 2023b:**

Esta publicação reportou os desfechos principais de eficácia, com foco primário na sobrevida livre de metástases, comparando os diferentes esquemas terapêuticos envolvendo enzalutamida. O acompanhamento médio dos pacientes foi de 60,7 meses após a randomização. As avaliações de progressão e outros desfechos foram realizados aproximadamente a cada 6 meses após a randomização.

**Freedland et al., 2023a:**

Publicação complementar que avaliou os desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde ao longo do tratamento, empregando instrumentos validados para mensuração do impacto clínico e funcional das intervenções. Os desfechos foram avaliados a cada 12 semanas até a progressão da doença ou até a morte dos pacientes, com um tempo máximo de acompanhamento de 205 semanas (aproximadamente 4 anos).

No estudo EMBARK, diversos instrumentos padronizados foram utilizados para avaliar a qualidade de vida dos pacientes.

- O Brief Pain Inventory–Short Form (BPI-SF) mede a intensidade da dor e o quanto ela interfere nas atividades diárias, sendo que pontuações mais altas indicam maior dor e impacto negativo. **Itens:** Avalia aspectos como “pior dor nas últimas 24 horas”, severidade da dor e interferência da dor nas atividades. Escala de pontuação: varia de 0 a 10.  
0 = Sem dor ou sem interferência  
10 = Dor máxima ou interferência total
- O Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate (FACT-P) é específico para câncer de próstata e avalia o bem-estar físico, emocional, funcional e social, além de sintomas relacionados à doença; nesse caso, pontuações mais altas refletem melhor qualidade de vida. **Itens:** Engloba bem-estar físico, funcional, emocional, social/familiar, sintomas relacionados à próstata e dor. **Escala de pontuação:** varia de **0 a 156** (total). **Subescalas:** Cada subdomínio (físico, emocional, funcional, social) tem sua própria faixa de pontuação, mas a lógica é a mesma: quanto maior, melhor.
- O Quality of Life Questionnaire–Prostate 25 (QLQ-PR25) aborda sintomas urinários, intestinais, sexuais e efeitos do tratamento hormonal, onde pontuações elevadas nos domínios de sintomas indicam piora, enquanto nos domínios funcionais representam melhora. **Domínios:** Dois domínios funcionais (atividade sexual e função sexual) e quatro de

sintomas (urinários, uso de dispositivos de incontinência, sintomas intestinais e sintomas relacionados ao tratamento hormonal). **Escala de pontuação:** varia de **0 a 100**.

- O European Quality of Life 5-Dimensions 5-Levels (EQ-5D-5L) avalia o estado geral de saúde em cinco dimensões, e tanto o índice de utilidade quanto a escala visual (VAS) apresentam pontuações mais altas como indicativo de melhor qualidade de vida. **Dimensões:** Mobilidade, autocuidado, atividades habituais, dor/desconforto, ansiedade/depressão. **Visual Analog Scale (VAS):** varia de **0 a 100**. **0 = Pior estado de saúde imaginável. 100 = Melhor estado de saúde imaginável.**

Na submissão anterior, o proponente apresentou as mesmas publicações de Freedland et al., 2023 (a, b), excetuando-se a análise interna e confidencial, que não constava naquela ocasião. Naquele momento, a análise foi desfavorável, sobretudo em razão da imaturidade dos dados referentes à sobrevida global. Para a nova submissão, visando complementar as evidências relativas à sobrevida global diante da limitação identificada nas publicações já existentes, o demandante trouxe resultados provenientes de uma análise interna e confidencial, não publicados e tampouco submetidos à revisão por pares. Entretanto, esses dados adicionais não foram considerados pelos pareceristas para a análise, pois não atendem aos critérios metodológicos mínimos de validação científica, tais como divulgação em revista indexado e avaliação por pares.

## 8.5.2 RESULTADOS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

O proponente não apresentou uma síntese tabular dos principais achados dos estudos incluídos. As informações referentes aos resultados foram disponibilizadas apenas de forma descritiva e narrativa ao longo do dossiê, entre as páginas 32 e 45.

**Quadro 14.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de eficácia

Estudo (Autor, ano)	Qualidade de vida (FACT-P)	Sobrevida livre de metástase	Sobrevida Global	Tempo até primeira nova terapia
---------------------	----------------------------	------------------------------	------------------	---------------------------------

				<b>antineoplásica (TTNT)</b>
Freedland et al., 2023b	<p>FACT-P (TTFD/TTCD) – TTFD (total score): mediana 8,31 vs 11,10 meses.</p> <p>HR 1,14 (0,95–1,36) — sem diferença clinicamente significativa.</p> <p>TTCD (total score): mediana 38,77 vs 36,53 meses; HR 1,04 (0,85–1,28) — sem diferença.</p>	<p>HR 0,42 (IC95% 0,30–0,61) P&lt;0,001 a favor da enzalutamida +leuprorrelina;</p> <p>SLM em 5 anos: 87,3% vs 71,4% (enzalutamida +leuprorrelina vs leuprorrelina).</p>	<p>HR 0,59 (IC95% 0,38–0,91) P=0,02 a favor da enzalutamida +leuprorrelina; dados ainda imaturos.</p>	<p>HR 0,36 (IC95% 0,26–0,49) P &lt;0,001 a favor da enzalutamida +leuprorrelina (atraso para início de nova terapia).</p>
	<b>Tempo até progressão do PSA</b>	<b>Suspensão do tratamento – Semana 36</b>		
	<p>HR 0,07 (IC95% 0,03–0,14) P&lt;0,001 a favor da enzalutamida +leuprorrelina;</p> <p>% livres de progressão de PSA em 5 anos: 97,4% enzalutamida +leuprorrelina vs 70,0% leuprorrelina</p>	<p>Suspenderam: 90,9% (321/353) enzalutamida +leuprorrelina vs 67,8% (240/354) leuprorrelina;</p> <p>duração mediana da suspensão: 20,2 enzalutamida +leuprorrelina vs 16,8 meses leuprorrelina.</p>		
Freedland et al., 2023a	<b>Qualidade de vida BPI-SF (Item 3 - Pior dor nas últimas 24 horas)</b>	<b>Qualidade de vida FACT-P (Pontuação Total)</b>		
	<p>Enzalutamida + Leuprolida: Tempo médio até a primeira deterioração foi de 13,93 meses.</p> <p>Leuprolida + placebo: Tempo médio foi de 19,35 meses.</p> <p>HR: 1,08 (IC95%: 0,89 a 1,30)</p>	<p>Enzalutamida + Leuprolida: Tempo até a primeira deterioração foi de 8,31 meses.</p> <p>Leuprolida + placebo: Tempo médio foi de 11,10 meses.</p> <p>HR: 1,14 (IC 95%: 0,95 a 1,36)</p> <p>A combinação pode não ter uma</p>		

	A combinação pode ter um efeito neutro em comparação com leuprolida + placebo.	vantagem significativa em manter a qualidade de vida em relação à leuprolida + placebo.		
--	--	---	--	--

IC 95%: Intervalo de Confiança de 95%; HR: Hazard Ratio; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy–Prostate; BPI-SF: Brief Pain Inventory–Short Form; TTFD: deterioração clinicamente significativa; TTCD: tempo até deterioração confirmada;

**Quadro 15.** Resultados dos estudos incluídos na análise dos PARECERISTAS, considerando desfechos de segurança.

Estudo (Autor, ano)	EA grau ≥3
Freedland et al., 2023b	Qualquer EA grau ≥3: enzalutamida +leuprorrelina 46,5% vs leuprorrelina 42,7%.  Descontinuação por EA: enzalutamida +leuprorrelina 20,7% vs leuprorrelina 10,2%.  (Maior fadiga/fratura no combinado; sem novos sinais de segurança.)

EA: Evento adverso

Comentários gerais sobre o quadro de resultados, por desfecho, dos estudos incluídos
<p>Os resultados dos estudos incluídos também serão descritos a seguir:</p> <p><b>Freedland et al., 2023a</b></p> <p>A análise dos desfechos de qualidade de vida relacionada à saúde (Patient-Reported Outcomes, PROs) no estudo EMBARK demonstrou que, de forma geral, a adição de enzalutamida à leuprorrelina não resultou em piora clinicamente significativa no bem-estar global dos pacientes. A avaliação foi conduzida através de instrumentos validados, incluindo FACT-P, FACT-G, QLQ-PR25 e EQ-5D-5L, considerando o tempo até deterioração clinicamente significativa (TTFD) e o tempo até deterioração confirmada (TTCD). Os pareceristas apresentaram os desfechos primários de qualidade de vida reportados nas publicações principais do estudo EMBARK. O foco principal foi no tempo até a primeira deterioração clinicamente significativa, pois esse é o parâmetro que reflete de forma objetiva e comparável o impacto do tratamento sobre a qualidade de vida dos pacientes, sendo o desfecho primário de qualidade de vida definido no protocolo do estudo. Os demais instrumentos</p>

(QLQ-PR25 e EQ-5D-5L) foram utilizados como desfechos secundários ou exploratórios no estudo EMBARK.

No escore total do FACT-P, que representa o desfecho global de qualidade de vida relacionada ao câncer de próstata, não foram observadas diferenças estatísticas ou clinicamente relevantes entre os grupos, bem como na avaliação do BPI-SF. O TTFD foi semelhante entre intervenção e comparador, indicando ausência de deterioração precoce atribuível à terapia combinada. Da mesma forma, o TTCD não diferiu entre os grupos.

#### **Freedland et al., 2023b:**

##### SLM:

O desfecho primário, sobrevida livre de metástases (SLM), apresentou uma redução significativa no risco de metástase ou morte no grupo tratado com a enzalutamida + leuprorrelina, (HR 0,42 (IC95% 0,30–0,61)  $P < 0,001$ ) indicando um benefício pontual de 57,6% em relação a leuprorrelina. As curvas de Kaplan-Meier mostraram uma maior proporção de pacientes livres de metástases ao longo do seguimento no grupo intervenção.

##### SG:

Observou-se tendência favorável à terapia com enzalutamida + leuprorrelina, com HR 0,59 (IC95% 0,38–0,91)  $P = 0,02$ , mas sem atingir a maturidade dos dados no acompanhamento de 60,7 meses.

##### Tempo até primeira nova terapia antineoplásica (TTNT):

A combinação com enzalutamida promoveu maior atraso no início de uma nova terapia antineoplásica (HR 0,36 [IC95% 0,26–0,49]  $P < 0,001$ ), indicando prolongamento do período de controle da doença antes da necessidade de resgate terapêutico.

##### Tempo até progressão do PSA

Observou-se atraso no tempo até a progressão do PSA, com HR 0,07 (IC95% 0,03–0,14)  $P < 0,001$  a favor da intervenção.

##### Suspensão de tratamento na semana 36:

Uma proporção superior de pacientes no grupo combinado atingiu esse critério, permitindo interrupção temporária da terapia, quando comparado ao grupo controle (90,9% versus 67,8%).

##### Segurança:

A incidência de eventos adversos grau  $\geq 3$  foi semelhante entre os grupos, embora discretamente mais elevada na combinação. Eventos adversos conduzindo à descontinuação do tratamento foram mais frequentes no grupo tratado com enzalutamida mais leuprorrelina. Os eventos reportados com

maior frequência incluíram fadiga, sintomas relacionados ao tratamento hormonal e eventos musculoesqueléticos, como fraturas.

### 8.5.3 RISCO DE VIÉS OU QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

**Quadro 16.** Características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos.

Critérios	Proponente	Análise da proposta	Pareceristas
Ferramenta	RoB-2.0	Adequado	RoB-2.0
Revisores envolvidos	Não informado	Inadequado	Um revisor
Resolução divergências	Não informado	Inadequado	Um revisor

Comentários adicionais sobre as características do processo de avaliação do risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos
<p>O número de revisores envolvidos na avaliação do risco de viés não foi especificado pelo proponente. A utilização da ferramenta RoB-2.0 foi considerada apropriada para o tipo de estudo incluído na análise.</p>

O proponente não disponibilizou um quadro resumido referente à avaliação do risco de viés, tendo apresentado somente a figura com os resultados.

**Quadro 17.** Risco de viés ou qualidade metodológica dos estudos incluídos na análise do PARECERISTAS (RoB-2.0).







Estudo	EMBARK
Viés no processo de randomização	<p>Baixo risco</p> <p>Citação: “: Patients were randomly assigned (1:1:1) to combination (n=355), leuprolide-alone (n=358), or enzalutamide monotherapy (n=355).”</p> <p>Justificativa</p> <p>Estudo fase 3, multicêntrico, com registro em <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02319837">ClinicalTrials.gov</a> (NCT02319837).</p> <p>Comentário: Randomização adequada em proporção 1:1:1.; estudo duplo-cego, placebo-controlado (para braço leuprolida isolada vs combinação).</p> <p>Randomização centralizada (padrão em estudos fase 3 patrocinados pela indústria).</p>

	<p><i>Comentário: Ocultação adequada presumida pelo desenho. Artigo principal (NEJM) reporta características basais balanceadas.</i></p> <p><i>Comentário: Grupos bem balanceados.</i></p>
Viés devido a desvios da intervenção pretendida	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: Braço combinação vs leuprolida isolada: Duplo-cego (placebo-controlado). Artigo principal (NEJM) reporta descontinuações e crossover. Análise de tempo até deterioração (time-to-event). Hazard ratios com intervalos de confiança. Análise por intenção de tratar (ITT) presumida.</i></p>
Viés devido a dados faltantes	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>1068 randomizados (355 combinações, 358 leuprolida isolada, 355 monoterapias)</i></p> <p><i>Seguimento mediano: 60.7 meses.</i></p> <p><i>No estudo EMBARK, há completude dos dados para o desfecho primário (sobrevida livre de metástases). Todos os 1068 pacientes randomizados – distribuídos entre os grupos combinação (enzalutamida + leuprolida, n=355), leuprolida isolada (n=358) e monoterapia com enzalutamida (n=355) – foram acompanhados até o evento de interesse ou o término do seguimento, sem perda de dados para o desfecho primário. A análise detalhada do diagrama CONSORT demonstra que, mesmo ocorrendo descontinuações de tratamento em todos os grupos, todos os participantes continuaram sendo monitorados para ocorrência de metástase ou morte, conforme o protocolo de análise por intenção de tratar (ITT).</i></p>
Viés na mensuração do desfecho	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa: Métodos objetivos e validados. Protocolo padronizado de imagem a cada 6 meses. Cegamento robusto dos avaliadores de desfecho.</i></p>
Viés devido à seleção do desfecho reportado	<p>Baixo risco</p> <p><i>Justificativa:</i></p> <p><i>Protocolo e plano estatístico pré-especificados e publicamente disponíveis. Definição objetiva do desfecho.</i></p>


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

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.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	EMBARK - Freedland et al. 2023 a,b						

Domains:  
D1: Bias arising from the randomization process.  
D2: Bias due to deviations from intended intervention.  
D3: Bias due to missing outcome data.  
D4: Bias in measurement of the outcome.  
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement  
 Low

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

O proponente atribuiu ao domínio 4 do RoB-2.0 a classificação de algumas preocupações para o desfecho de qualidade de vida. Contudo, os pareceristas não consideraram penalizações neste domínio para esse desfecho e para os demais, uma vez que a comparação analisada — enzalutamida + leuprorrelina versus leuprorrelina + placebo — foi conduzida de forma cega. Somente a monoterapia com enzalutamida não incluiu cegamento, que não é objeto desta análise. Dessa maneira, os pareceristas classificaram o estudo como de baixo risco de viés em todos os domínios.

#### 8.5.4 CERTEZA NO CONJUNTO FINAL DAS EVIDÊNCIAS

**Quadro 18.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada pelo PROPONENTE.

Desfecho	Qualidade de evidência (GRADE)	Efeito do tratamento (IC 95%)	Efeito absoluto (para cada 100 pessoas tratadas, com horizonte temporal de 5 anos)
Enzalutamida + leuprolida (n=355) vs. placebo + leuprolida (n=358)			
SLM	Alta	HR 0,42 (0,3 a 0,61)	16 óbitos ou metástases a menos (12 a 19)
SG	Alta	HR 0,59 (0,44 a 0,80)	10 óbitos a menos (4 a 16)
Tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica	Alta	HR 0,36 (0,26 a 0,49)	21 pessoas a menos progridem para outra terapia antineoplásica (17 a 25)
Tempo até progressão do PSA	Alta	HR 0,07 (0,03 a 0,14)	27 pessoas a menos progridem o PSA (25 a 29)
Suspensão do tratamento na semana 36*	Alta	90,9% vs. 67,8%	23 pessoas a mais podem suspender o tratamento (20 a 26)

Desfecho	Qualidade de evidência (GRADE)	Efeito do tratamento (IC 95%)	Efeito absoluto (para cada 100 pessoas tratadas, com horizonte temporal de 5 anos)
Qualidade de vida (tempo até primeira deterioração no FACT-P)	Moderada (1)	HR 1,14 (0,95 a 1,36)	ND
Segurança (eventos grau 3/4)*	Moderada (1)	46,5% vs. 42,7%	4 eventos a mais (-1 a 9)
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 19.** Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem GRADE) apresentada na análise dos PARECERISTAS.

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

#### Qualidade de vida

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>a</sup>	nenhum	HR 1,14 (0,95–1,36) e TTCD sem diferença	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>a</sup>	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	--	-------------------------------	---------

#### Sobrevida livre de metástase

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0,42 (0,30–0,61)	⊕⊕⊕⊕ Alta	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	--------------	---------

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			

#### Sobrevida global

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>b</sup>	nenhum	HR 0,59 (0,38–0,91)	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>b</sup>	CRÍTICO
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	--------------------	--------	---------------------	-------------------------------	---------

#### Tempo até primeira nova terapia antineoplásica (TTNT)

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0,36 (0,26–0,49)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---------------------	--------------	------------

#### Progressão do PSA

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	HR 0,07 (0,03–0,14)	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE

#### Suspensão do tratamento na semana 36

1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	Diferença absoluta grande (90,9% vs 67,8%) 90,9% (321/353) enzalutamida +leuprorrelina vs 67,8% (240/354) leuprorrelina;	⊕⊕⊕⊕ Alta	IMPORTANTE
---	-------------------------------	-----------	-----------	-----------	-----------	--------	---	--------------	------------

EA grau ≥3

Certeza da evidência							Impacto	Certeza	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações			
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave <sup>c</sup>	nenhum	46,5% enzalutamida +leuprorrelina vs 42,7% leuprorrelina ;	⊕⊕⊕○ Moderada <sup>c</sup>	CRÍTICO

Explicação: a. IC atravessa o nulo e inclui benefício e dano clinicamente relevantes → rebaixar 1; b. Embora o IC não cruze 1, é amplo e os dados foram reportados como imaturos, podendo mover a estimativa, em dados completos e maduros → Rebaixar 1; c. diferença modesta e sem IC reportado → incerteza se há aumento clinicamente relevante. Rebaixar 1.

Comentários gerais sobre a avaliação da certeza no conjunto final das evidências
<p>Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group</p> <p>Alta: estamos muito confiantes de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito</p> <p>Moderada: estamos moderadamente confiantes na estimativa do efeito: é provável que o efeito verdadeiro seja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.</p> <p>Baixa: nossa confiança na estimativa do efeito é limitada: O efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito</p> <p>Muito baixa: temos muito pouca confiança na estimativa do efeito: o efeito verdadeiro provavelmente será substancialmente diferente da estimativa do efeito.</p> <p>O proponente avaliou a certeza da evidência para os desfechos, que variou de alta certeza (para o desfecho "sobrevida livre de metástase", "sobrevida global", tempo até o uso de nova terapia antineoplásica", "tempo até progressão do PSA" e "suspensão do tratamento na semana 36") a moderada certeza (para os desfechos "eventos adversos <math>\geq 3</math>" e "qualidade de vida").</p> <p>Os pareceristas reavaliaram e chegaram a análise semelhante, com exceção do desfecho sobrevida global, que foi penalizado no domínio imprecisão, apresentando certeza da evidência moderada.</p>

## 8.6 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

**Quadro 20.** Componentes da discussão e das conclusões.

Componente	Proponente	Análise da proposta
<b>Sumário da evidência</b>	A revisão sistemática sobre a efetividade de enzalutamida no tratamento de pacientes com CPHSnm em RBQ identificou o estudo EMBARK, um estudo internacional de	A avaliação da enzalutamida em combinação com leuprorrelina, comparada à leuprorrelina isolada, para pacientes com câncer de próstata recorrente bioquímico de alto risco, foi baseada em um ensaio clínico

	<p>Fase 3, randomizado, controlado por placebo. O estudo EMBARK avaliou a eficácia e segurança da enzalutamida + TPA versus TPA + placebo em homens com CPHSnm e recidiva bioquímica (RBQ) de alto risco. Os achados do estudo, envolvendo 1068 pacientes, revelam uma melhora na sobrevida, uma redução no risco de metástase ou morte para pacientes tratados com enzalutamida, 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>randomizado (EMBARK), de baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. Considerando-se que apenas um estudo foi incluído, o domínio de inconsistência não foi aplicado.</p> <p>De forma geral, a certeza da evidência variou de moderada a alta, dependendo do desfecho analisado, sendo os principais motivos de rebaixamento relacionados à imprecisão, quando intervalos de confiança incluíram ausência de efeito ou quando os dados ainda são imaturos.</p> <p><u>Sobrevida Livre de Metástase (SLM)</u> Apresentou efeito preciso (HR 0,42; IC95% 0,30–0,61), indicando redução significativa no risco de desenvolvimento de metástases. A certeza da evidência foi alta.</p> <p><u>Sobrevida Global (SG)</u> Apesar de sugerir benefício (HR 0,59; IC95% 0,38–0,91), os dados ainda são imaturos, e o intervalo de confiança é relativamente amplo. Por esse motivo, houve rebaixamento por imprecisão, resultando em certeza moderada.</p> <p><u>Qualidade de Vida (FACT-P / BPI-SF)</u> Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos, e o IC cruza o nulo, sugerindo incerteza sobre o real efeito da intervenção. A certeza da evidência foi classificada como moderada, após rebaixamento por imprecisão.</p> <p><u>Eventos Adversos Grau ≥3</u> A combinação resultou em aumento discreto de EA grau ≥3 (enzalutamida em combinação com leuprorrelina: 46,5% vs</p>
--	---	---

		<p>leuprorrelina: 42,7%). A ausência de IC reportado e a incerteza quanto à magnitude clínica levaram ao rebaixamento por imprecisão, classificando a evidência como moderada.</p> <p><u>Tempo até Início de Nova Terapia Antineoplásica (TTNT)</u> A intervenção atrasou o início de um novo tratamento (HR 0,36; IC95% 0,26–0,49), com alta certeza da evidência.</p> <p><u>Progressão do PSA</u> Redução na progressão bioquímica (HR 0,07; IC95% 0,03–0,14) com evidência alta.</p> <p><u>Suspensão do Tratamento na Semana 36</u> A taxa de suspensão foi maior no grupo intervenção 90,9% vs leuprorrelina 67,8%, sugerindo maior proporção de pacientes alcançando critérios para pausa no tratamento. A evidência foi classificada como alta.</p>
<b>Limitações</b>	Não mencionado.	<p>As limitações observadas referem-se ao fato de os resultados derivarem exclusivamente de um único ensaio clínico randomizado, o qual originou duas publicações, sendo uma voltada para desfechos de qualidade de vida. O principal desfecho (sobrevida global) destinado à análise na população proposta para incorporação do medicamento apresenta dados ainda imaturos nas publicações completas revisadas por pares. Embora o proponente tenha apresentado dados maduros de sobrevida global, estes não passaram por revisão por pares.</p>

<b>Conclusões</b>	Esses resultados reforçam a necessidade de incluir a enzalutamida, seja em combinação com TPA ou como 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.	No contexto atual, observa-se uma carência de estudos que tragam dados conclusivos e maduros referentes à melhora do desfecho de sobrevida global.
-------------------	---	--

<b>Comentários gerais sobre a discussão e as conclusões</b>
Nenhum comentário adicional.

## 8.7 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 21.** Componentes dos elementos pós-texto.

<b>Elemento</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	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
<b>Referências</b>	Adequadas	As referências relevantes foram citadas de modo adequado

Comentários gerais sobre os elementos pós-texto
Nenhum comentário adicional.

## 9. 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<sup>3</sup> 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 demandante elaborou e apresentou análises econômicas de custo-efetividade e custo-utilidade construídas com base em uma estrutura racional de modelos do tipo semi-markov. As análises incluíram estimativas de sobrevida global e estados de transição e simularam os desfechos do tratamento de beneficiários de planos privados de saúde homens com câncer de próstata hormônio sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco (CPHSnm). Foram comparados os desempenhos clínicos e econômicos da Enzalutamida em combinação com terapia de privação androgênica com a abordagem isolada de privação androgênica. As características da análise e suas limitações serão apresentadas a seguir. A análise do parecerista se baseou no exame dos documentos juntados pelo proponente - 20252000291_ Estudo de Avaliação Econômica em Saúde – AES e 20252000291_Planilha Modelo Econômico – AES.

## 9.1 MÉTODOS

A avaliação econômica apresentada pelo proponente foi construída considerando os parâmetros apresentados e comentados no **Quadro 23**.

**Quadro 22.** Parâmetros da avaliação econômica.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Perspectiva</b>	Saúde suplementar	Adequado.
<b>Horizonte temporal</b>	Cenário base: 30 anos	Adequado.
<b>População-alvo</b>	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático com recidiva bioquímica de alto risco	Alinhado a PICO: Sim
<b>Tecnologia</b>	Enzalutamida em combinação com terapia de privação androgênica (TPA- Leuprorrelina)	Alinhado a PICO: Sim
<b>Comparador</b>	Terapia de privação androgênica (TPA - Leuprorrelina)	Alinhado a PICO: Parcialmente  O comparador é adequado, representa uma opção terapêutica disponível para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio sensível, mas existem outros medicamentos registrados no Brasil além da Leuprorrelina para TPA.
<b>Taxa de desconto anual</b>	5% para custos e desfechos	Adequado.
<b>Desfechos de saúde</b>	Anos de vida (AV) e Anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ)	Adequado.
<b>Mensuração da efetividade</b>	Tempo decorrido para interrupção de tratamento, tempo em suspensão de tratamento, frequência de resistência a castração química e sobrevida global (SG).	Parcialmente adequado. As principais estimativas foram extraídas de um único estudo. Essa questão torna incerta a capacidade de generalização, em razão dessas terem sido derivadas do uso da tecnologia em ambiente e população que não necessariamente se comparam as condições nacionais.
<b>Medidas e quantificação de desfechos baseados em preferência (utilidade)</b>	Os valores de utilidade fixos para estados de saúde iniciais derivados do Estudo EMBARK, complementados por dados de outros ensaios clínicos que avaliaram a enzalutamida nos estados mais avançados da	Parcialmente adequado. Os valores de utilidade não foram ajustados por idade e calibrados de modo a melhor representar a realidade brasileira. Essa inconsistência pode ser observada, por exemplo, a partir do escore de utilidade atribuído ao estado CPHSnm em RBQ de alto risco (em

	doença (PROSPER; ARCHES e AFFIRM). Estimativas de rebaixamento dos escores de utilidade (desutilidade) foram aplicados conforme a incidência de efeitos adversos.	suspensão de tratamento. O valor de utilidade de 0,9080, mesmo que associado a um paciente com câncer, se mostra superior à média da população brasileira na mesma faixa etária (0,761).
<b>Estimativa de recursos e custos</b>	<p>Foram incorporados na análise os custos com aquisição dos 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> <p>Os preços dos medicamentos foram extraídos da versão de maio de 2024 da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Os valores considerados foram aqueles relacionados o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS. O cálculo do custo final dos tratamentos farmacológicos levou em consideração as posologias previstas em bula, com exceção da carboplatina, cisplatina, cabazitaxel e docetaxel que se baseou nas recomendações dos guidelines da National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para próstata.</p> <p>Os preços dos recursos necessários para administração dos medicamentos, acompanhamento dos pacientes (consultas e exames) e internação foram obtidos da tabela CBHPM de 2023.</p> <p>Os itens de custo utilizados para o monitoramento da doença, assim como sua frequência de uso, foram obtidos principalmente das diretrizes do NCCN, com suporte da literatura médica internacional.</p>	Parcialmente adequado. As fontes para estimar o valor unitário de cada item de custo se mostraram adequadas. Porém, existe incerteza quanto aos itens de custo e as frequências de utilização para o monitoramento da evolução da doença, pois esses se basearam em diretrizes internacionais e foram complementadas por outras publicações ou consensos internacionais. A conduta clínica e terapêutica de eleição em outros países pode não ser coincidente com as recomendações no Brasil. Poderia conferir uma maior precisão na análise, a apuração dos recursos e de suas frequências de acordo com as recomendações expostas na DDTs de Adenocarcinoma de Próstata, na Diretriz Clínica da SBOC para o câncer de próstata, eventualmente, ajustadas ou complementadas com a opinião de especialistas.

Unidade monetária	Real (R\$).	Adequado.
<b>Método de modelagem</b>	A análise do demandante empregou um modelo de semi-markov com cinco estados que incluiu o estado inicial câncer de próstata hormônio-sensível não metastático (CPHSnm) e outros três estados associados a progressão da doença após o tratamento, câncer de próstata hormônio-sensível metastático (CPHSm), B) câncer de próstata resistente à castração não-metastático (CPRCnm), câncer de próstata resistente à castração metastático (CPRCm), além de possibilidade de morte. O primeiro estado (teórico) comportou um estado absorvedor em que parcela da coorte ficou retida até retornar ao modelo em razão de probabilidades de progressão da doença.	Adequado. A análise foi construída com base nas informações da história natural da doença disponíveis na literatura que orientaram o nível de complexidade passível de simulação.
<b>Pressupostos do modelo</b>	O modelo assume a premissa de que o paciente teria recomendação de início do tratamento (Intervenção ou comparador) na idade de 63,1 anos (item 2.1.1 -pág 11). Adota adicionalmente que as alternativas de tratamento estão associadas a tempo distintos de duração do primeiro tratamento, sendo 80,1 meses para a terapia combinada (enzalutamida + TPA) e 55,8 meses para monoterapia com TPA (Tabela 4 – pág. 15). Foi considerado no modelo que a mortalidade observada no estudo pivotal seria considerada até o quinto ano de observação da coorte e que após esse período o percentual de mortes seguiria o padrão de mortalidade da	Parcialmente adequado. Seria recomendável, dado que a fase inicial do modelo pretende simular a coorte do estudo EMBARK, que fosse parametrizada a idade de 69 anos, mediana apresentada pela evidência de base. Essa assunção garantiria mais consistência das associações entre as variáveis idade, sobrevida global e alternativa terapêutica. Outra observação relevante é que, segundo consta no dossiê (Tabela 3) e na aba mortalidade da planilha (20252000291_Planilha Modelo Econômico – AES), a curva de mortalidade por todas as causas foi construída seguindo o padrão da sociedade americana por meio do uso de dados de tabelas de estatísticas vitais reportadas pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC).  Existe uma discordância entre o parâmetro utilizado no modelo para a

	sociedade americana (Tabela 3. Pág 14)	<p>duração do tratamento (em meses) e o declarado no dossiê do proponente na tabela 4 (pág. 5). Na referida tabela é apontada a mediana de 80 meses de duração do tratamento, enquanto no modelo está parametrizado 60 meses. A análise de sensibilidade demonstra que a extensão do tempo de tratamento eleva o incremental de custo-efetividade. A avaliação explorando o limite superior revelou um incremento de aproximadamente 27,5% no ICER.</p> <p>O modelo assume verdadeira a hipótese de que não existe diferença de segurança entre o tratamento com a intervenção (enzalutamida +TPA) e seu comparador (TPA), conforme ilustra a tabela 12 do dossiê de avaliação econômica. Em partes, a evidência que sustenta em grande medida a análise (Estudo EMBARK) corrobora com essa semelhança ao revelar que 46.5% dos pacientes que usaram enzalutamida + TPA experimentaram efeitos adversos de grau 3 ou superior frente a 42,7% do braço que usou leuprorrelina + placebo. Por outro lado, a frequência de efeitos adversos não pode ser considerada desprezível, tampouco diferenças específicas, como a maior incidência de ginecomastia (44.9% - ENZ+TPA - vs 9.0% - TPA). A não consideração dos efeitos colaterais pode influenciar na precisão geral da análise e sua influência não foi capturada na análise de sensibilidade a fim de justificar sua exclusão.</p>
<b>Métodos analíticos</b>	Mencionados nos tópicos anteriores	Não se aplica.
<b>Planilha (transparência e reprodutibilidade)</b>	Modelo desenvolvido em Excel não editável.	Os aspectos da planilha voltados a confirmação da transparência, consistência e robustez não puderam ser amplamente analisados. A ausência de algumas implementações e de macros impediram a exploração das respostas do modelo frente a novas parametrizações, como, por exemplo, a correção dos escores de utilidade. A aba “Inputs clínicos” que apresenta as probabilidades

		de transição, entre outras, não revela as estimativas de transição do Transição do estado CPHSnm para os estados subsequentes. Na aba “inputs do modelo” existe uma informação de que a transição por ciclo do estado CPHSnm para o CPRCnm segue frequência de dados internos e sem revelar a fonte da evidência científica. Diante de tudo, o escrutínio adequado da planilha de Excel foi comprometido e, em alguns casos, resultou na impossibilidade de verificação e análise de como determinados cálculos foram concebidos.

#### **Comentários adicionais sobre os métodos da avaliação econômica apresentada pelo proponente**

As principais incertezas inerentes ao estudo de custo-efetividade apresentado dizem respeito aos dados de eficácia representados pelas curvas de SG parametrizadas com bases em uma única evidência e sem possibilidade de conciliação com os resultados de outros estudos publicados ou fonte de dados oficiais. No estudo de base (EMBARC) houve uma sub-representação de populações não brancas (<20%) e esse fato levanta dúvidas sobre a capacidade de extrapolação desses dados para a população brasileira. Uma outra questão relevante é que pode ter sido introduzido um viés de seleção de dados na análise ao se derivar a probabilidade de transição do estado de saúde (CPHSm) para o estado de saúde (CPRCm) do braço com Enzalutamida + TPA do estudo de WANG et al., 2021 e da publicação de Armstrong et al., 2022 para se estimar o ramo da coorte tratada com a monoterapia com leuprorrelina. Opções dessa natureza, quando não apropriadamente fundamentadas, fragilizam o equilíbrio entre os ramos de avaliação do modelo. Isso porque o objetivo proposto para a intervenção na atual submissão é tratar uma população específica (Homens portadores de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco) de modo a evitar a morte precoce e retardar a progressão do estado inicial não metastático e não resistente a castração. Os estados subsequentes da cadeia de Markov devem ser independentes, uma vez que não faz parte do escopo da análise avaliar a influência direta das tecnologias (intervenção e comparador) nos desfechos dos estados de saúde representados pelas fases mais avançadas no contexto da história natural da doença. A observação anterior é necessária, dado que o ponto de virada do modelo encontra-se na transição da coorte do estado inicial para os subsequentes. Os resultados finais da coorte por estado saúde revelam que na fase inicial CPHSnm o

braço de intervenção apresenta um custo 14 vezes maior do que o ramo tratado com a monoterapia com TPA e essa relação se inverte quando existe a progressão para os estados de resistência castração não metastático ou metastático em que a terapia com leuprorrelina passa a ser, em ordem, 12 (doze) vezes e 3 (três) vezes mais custosa.

## 9.2 RESULTADOS

**Quadro 23.** Principais resultados apresentados pelo PROPONENTE.

Parâmetro	Proponente	Análise da proposta
<b>Parâmetros do estudo</b>	Os parâmetros clínicos foram apresentados e descritos e se basearam em quatro estudos distintos (EMBARK, PROSPER; ARCHES e AFFIRM).  Os parâmetros de utilidade foram derivados do Estudo EMBARK para fase inicial da doença.  Os itens de custo e frequência de uso utilizados para estimar os custos do acompanhamento dos pacientes foram baseados em dados do Reino Unido.	Vide Quadro 26.
<b>Estimativa do custo e da efetividade incrementais</b>	Os autores apresentaram as estimativas de custo e efetividade de cada comparador bem como os valores incrementais e a razão de custo efetividade incremental.	Adequado.
<b>Análise de sensibilidade</b>	Foram realizadas análises de sensibilidade determinística e probabilística.	Inadequado. As macros relativas às análises de sensibilidade da planilha eletrônica do modelo não estão disponíveis (não funcionais) e inviabilizam o teste de robustez do modelo. Apesar disso, algumas inconsistências podem ser percebidas quando comparada a parametrização do modelo e o que fora apresentado pelo proponente. A análise de sensibilidade determinística incorporou um limite

		<p>máximo um valor compatível com 8 meses para a variável “Duração do tratamento (meses) - Enzalutamida + TPA”, enquanto foi declarado no dossiê que esse valor seria atribuído a mediana. Essa alteração afeta o resultado da análise de sensibilidade uma vez que elevação no tempo de tratamento implica no aumento do RCEI.</p> <p>O dossiê afirma a utilização de um limiar de aceitabilidade de 300.000/QALY, porém os resultados da análise de sensibilidade probabilísticas foram gerados a partir de um limite de disponibilidade a pagar de R\$ 350.000/QALY. Essa inconsistência entre o que foi informado e o que foi utilizado reduz a certeza dos valores explorados na discussão das incertezas do modelo.</p>
<b>Caracterização da heterogeneidade</b>	Não aplicável	Não aplicável

<b>Comentários adicionais sobre os resultados da avaliação econômica apresentada pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais.

**Quadro 24.** Razão de custo-utilidade incremental (RCEI) da avaliação econômica elaborada pelo PROPONENTE

<b>Item</b>	<b>Efetividade (AVAQ)</b>	<b>Diferença de efetividade (AVAQ)</b>	<b>Custo (R\$)</b>	<b>Diferença de custo (R\$)</b>	<b>RCEI (R\$/QALY)</b>
Enzalutamida + TPA	7,81	2,92	513.870	390.082	133.451
TPA	4,89		123.788		

Fonte: Dossiê do demandante.

AVAQ: anos de vida ajustados por qualidade. AVG: anos de vida ganhos; RCUI: razão de custo-utilidade incremental. RCEI: razão de custo-efetividade incremental; TPA monoterapia: Leuprorrelina; Enzalutamida +TPA: tratamento combinado com enzalutamida e Leuprorrelina.

<b>Comentários adicionais sobre a razão de custo-efetividade incremental apresentada pelo proponente</b>
<p>Até o momento dessa análise, não é possível identificar um limiar de custo-efetividade estabelecido para o contexto da saúde suplementar. Apesar disso, existe parâmetro de limiar de custo-efetividade estabelecido no Brasil, especialmente para o julgamento de propostas analisadas sob a perspectiva de gestão de tecnologias do SUS. De acordo com as recomendações da CONITEC sobre o uso de limiares de aceitabilidade nas decisões em saúde, o valor de referência é de no máximo R\$ 40.000/QALY, admitindo-se pontuais flexibilizações para limiares alternativos no limite de R\$ 120.000/QALY. Nessas condições, o resultado do modelo apresentado pelo proponente revela que a opção pelo uso na Saúde Suplementar da terapia Enzalutamida+TPA geraria custo/ano de vida ajustado por qualidade acima do limite aceitável pela Conitec. Alternativamente, o proponente sugere que o parâmetro de julgamento seja um limiar de R\$ 300.000/QALY. O levantamento do proponente sugere esse limiar para incorporações anteriores ao rol da ANS em tratamentos do câncer de próstata em fase metastática. Acontece que a justificativa da proposta não se adequa o cenário em apreciação, uma vez que a doença em suas fases iniciais possui manejo menos complexo e melhor prognóstico. Se espera o contrário nas fases avançadas. Na fase metastática, em face da necessidade de múltiplos tratamentos, do maior grau de acompanhamento da evolução da doença e da menor expectativa de vida, é plausível que os resultados finais estejam associados a maiores custos, menores cálculos de efetividade e, necessariamente, valores de RCEI mais elevados.</p>

### 9.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

#### Quadro 25. Componentes da discussão e conclusões

<b>Componente</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Principais achados</b>	<p>“...Comparando-se enzalutamida + TPA vs. TPA, houve um ganho de 3,02 AVGs e 2,92 AVAQs, a um custo incremental de R\$ 390.082 – RCEI (custo/AVG) de R\$ 129.326 e RCUI (custo/AVAQ) de R\$ 133.451”. “...É importante ressaltar que análises de custo-efetividade anteriores, de tratamentos incorporados em fase metastática e que foram incorporados ao rol da ANS, demonstraram RCEI superiores a R\$ 300.000/AVAQ, em média.</p>	<p>O proponente sumariza de maneira usual e adequada os achados de custo-efetividade. Porém, usa como parâmetro de aceitabilidade o valor de R\$300.000/QALY, partindo da comparabilidade direta entre os resultados de análises anteriores de medicamentos em fase mais avançada do câncer de próstata e a demanda atual, a qual se propõe ao tratamento em fase inicial.</p>

	Apesar de não existir um limiar de custo-efetividade explícito para a saúde suplementar, fica implícito que enzalutamida + TPA proporciona otimização dos investimentos em saúde”.	
<b>Limitações</b>	As limitações da análise não foram discutidas pelo proponente.	As limitações da análise não foram apontadas e exploradas pelo proponente. A extrapolação das curvas de Kaplan-Meier (KM) se mostrou adequada metodologicamente por se testar diversos modelos reconhecidos e pela seleção se basear em testes de ajuste apropriados, como o AIC (Critério de Informação de Akaike) e o BIC (Critério de Informação Bayesiano) e na avaliação de especialistas. Porém, reside uma fonte de incerteza que não é inerente à técnica empregada para simular a mortalidade ao longo prazo, mas sim à falta de informação externa (outros ensaios clínicos ou registros públicos) que serviriam como parâmetros para a calibração e validação das curvas de sobrevida para períodos superiores a 60 meses (limite do estudo EMBARK). A exclusão da premissa de que o escore de utilidade decresce ao longo dos anos independentemente da evolução da doença afasta os resultados de efetividade da realidade.
<b>Generalização dos achados Implicações para a prática</b>	O proponente não discute aspectos relacionados à generalização dos achados ou implicações para a prática.	A generalização dos resultados da análise, principalmente os relativos à efetividade, não foi explorada pelo proponente. Incertezas relacionadas à reprodutibilidade das estimativas de mortalidade por todas as causas, assim como as de sobrevida global, especialmente nos períodos de extrapolação da curva, impõem limites de generalização para contextos que diferem do ambiente controlado do estudo pivotal e para populações diversas daquela observada. A parametrização com escores de utilidade de populações diferentes da brasileira pode trazer distorções no cálculo dos anos de vida ajustados por qualidade (QALY) e se afastar do benefício estimado para a população a ser alcançada pela tecnologia proposta.

Nenhum comentário adicional.

## 9.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 26.** Elementos pós-texto.

Critério	Proponente	Análise da proposta
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

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

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

## 9.5 OUTROS

<b>Comparação entre a proposta anterior de atualização do Rol para a incorporação da Enzalutamida em combinação com a terapia de privação androgênica com Leuprorrelina para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco (UAT 143) e a proposta de atualização do Rol atual (UAT 182).</b>	
<p>A avaliação econômica apresentada na UAT 143 em 2024 e a atual basearam-se na mesma tipologia teórica de simulação. O modelo econômico escolhido foi o de semi-markov complementado por estimativas dinâmicas por ciclo indicadas pelas curvas de sobrevida e fixas para a transição entre os estados de saúde. Considerando o alto grau de semelhança, a seguir serão apresentadas somente as diferenças pontuais entre as avaliações econômicas das duas propostas e que obtiveram influência na diferença entre os resultados.</p>	
<b>UAT 143</b>	<b>UAT 182</b>

<p>“...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 fica em grupo enzalutamida + TPA (60,6 meses) e TPA (55,6 meses)...”</p>	<p>A planilha avaliada na submissão atual contempla as mesmas possibilidades observadas pelos pareceristas que analisaram a proposta anterior. Porém, a versão apreciada mostra que o modelo, apesar de poder comparar diversas composições de tratamento, permite selecionar as alternativas a serem consideradas na análise. Considerando que as macros e algumas aplicações não estavam disponíveis, não foi possível atestar se uma mudança deliberada na seleção seria capaz de alterar os resultados do modelo.</p>
<p>“..Observa-se que o PROPONENTE utilizou duas medidas de efetividade, a saber, anos de vida ganhos (AVG) e anos de vida ajustados por qualidade (AVAQ). Assim, a razão de custo-efetividade incremental (RCEI) foi de R\$ 133.123 por ano de vida ganho, e a razão de custo utilidade incremental (RCUI) foi de R\$ 136.625 por ano de vida ajustado por qualidade...”</p>	<p>Os resultados de custo-efetividade da nova análise apresentam uma diferença residual em face do aumento de custos e de efetividade da terapia combinada de Enzalutamida + TPA e elevação do custo total do tratamento em monoterapia com TPA, mas redução de sua efetividade em anos de vida e, por consequência, em QALY. As mudanças podem ser explicadas pelos ajustes no preço de aquisição (PF18%) e nas curvas do estudo EMBARK, anunciadas pelo proponente como provenientes de “Dados finais de sobrevida global a serem divulgados em plenária da European Society of Medical Oncology em outubro de 2025”. Embora essas últimas estimativas não tenham, pelo que fora informado, sido revisadas por pares, sua influência no modelo não foi capaz de mudar a interpretação da eficiência da tecnologia frente ao comparador. Em resumo, pode ser observada na comparação das duas submissões uma redução do RCEI de R\$ 3.797 por ano de vida ganho e do RCUI de R\$ 3.174 por ano de vida ajustado por qualidade, o que mantém as razões incrementais próximas dos R\$ 130.000.</p>
<p>“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%.</p>	<p>Nessa análise os preços e, consequentemente, os custos anuais na aba Custos dos medicamentos encontram-se atualizados e calculados com os valores da última tabela disponibilizada pela</p>

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”.

CMED para um PF de 18%. Apesar disso, permanecem redações no dossiê que induzem a interpretação de que teriam sido utilizados dois dados para cálculo do custo do tratamento relacionado à aquisição das alternativas.

#### Resultados de custo-efetividade da submissão de 2024

**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 +TPA	9,29	2,28	R\$ 417.407	R\$ 303.555	R\$ 133.123/ AVG
TPA monoterapia	7,01		R\$ 113.852		
Item	Efetividade AVAQ	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCUI
Enzalutamida +TPA	7,43	2,22	R\$ 417.407	R\$ 380.851	R\$ 136.625/ AVAQ
TPA monoterapia	5,21		R\$ 113.852		

#### Resultados de custo-efetividade da submissão de 2025

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

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

## 10. 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 orçamentário [25] e adaptadas para o contexto da saúde suplementar.

### 10.1 MÉTODOS

**Quadro 27.** Principais parâmetros da AIO (versão do proponente e dos pareceristas).

Parâmetros	Proponente	Análise da Proposta	Pareceristas
<i>Informações Gerais</i>			
<b>Software utilizado</b>	Microsoft Excel®	Adequado	Idem
<b>Modelo</b>	Estático	Adequado	Idem
<b>Perspectiva</b>	Sistema de Saúde Suplementar	Adequado	Idem
<b>Horizonte temporal</b>	5 anos	Adequado	Idem
<i>Tecnologia e comparadores</i>			
<b>Tecnologia</b>	Enzalutamida + TPA (leuprorrelina)	Adequado	Enzalutamida + leuprorrelina
<b>Comparador</b>	TPA (leuprorrelina)	Inadequado	Em consonância com a análise anterior da ANS referente à UAT 143 (enzalutamida para a mesma indicação), foram consideradas todos os medicamentos disponíveis no rol da ANS para TPA.

Cenários	<b>Cenário de referência:</b> Sem enzalutamida  <b>Cenário alternativo:</b> Com enzalutamida	Adequado	Idem
<b>Participação no mercado</b>	<b>Cenário de referência:</b> TPA: 100% em todos os anos <b>Cenário alternativo 1:</b> Enzalutamida + TPA: 10%, 20%, 30%, 40% e 50%. TPA: 90%, 80%, 70%, 60% e 50%. <b>Cenário alternativo 2:</b> Enzalutamida + TPA: 20%, 40%, 60%, 80% e 100%. TPA: 80%, 60%, 40%, 20% e 0%. <b>Cenário alternativo 3:</b> Enzalutamida + TPA: 5%, 10%, 15%, 20% e 25%. TPA: 95%, 90%, 85%, 80% e 75%.	Parcialmente adequado	<b>Cenário de referência:</b> TPA: 100% em todos os anos <b>Cenário alternativo 1:</b> Enzalutamida + TPA: 10%, 20%, 30%, 40% e 50%. TPA: 90%, 80%, 70%, 60% e 50%.
<i>População</i>			
<b>População</b>	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco.	Adequado	Idem
<b>Cálculo da população elegível</b>	Método epidemiológico: - População brasileira total - Cobertura saúde suplementar: 26,2% - Proporção de homens: 48,9% - Proporção 18+: 74,7% - Incidência de câncer de próstata: 0,0679% [26]. - Proporção de CPHSnm:	Inadequado	O cálculo da população elegível foi realizado pelo método epidemiológico utilizando-se a palnilha padrão da ANS. Os seguintes parâmetros foram empregados:  - Incidência de câncer de próstata: 0,0679% [26].  Proporção de pacientes

	43,6% [27]. - Proporção com RBQ após terapia definitiva: 8,5% [28]. - Proporção com RBQ de alto risco: 60,0% [28] - Crescimento populacional anual: 0,6%		com doença não metastática: 71% [27].  Proporção de pacientes que realizam prostatectomia ou radioterapia: 67,40% [27].  Proporção de pacientes com RBQ de alto risco: 10% [29].
<b>Subgrupos</b>	Não apresentado.	Adequado	Idem
<i>Custos</i>			
<b>Componentes e fontes (tecnologia)</b>	Os preços da enzalutamida e leuprorrelina foram obtidos da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o com o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS. O custo foi estimado de acordo com a posologia de bula.	Adequado	Idem.  Em consonância com a análise anterior da ANS referente à UAT 143 (enzalutamida para a mesma indicação), a suspensão e descontinuação dos tratamentos não foram consideradas nas análises dada a incerteza destes parâmetros. Considerou-se que o tratamento teria duração de 36 meses.
<b>Componentes e fontes (comparadores)</b>	O preço da leuprorrelina foi obtido da lista da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), considerando o com o preço fábrica (PF) com 18% de ICMS. O custo foi estimado de acordo com a posologia de bula	Adequado	Idem

<b>Custos associados</b>	Os custos de consultas, procedimentos e exames, foram obtidos da tabela CBHPM de 2023. O custo unitário dos eventos adversos foi consultado no sistema TISS, considerando o custo total médio de hospitalizações.	Inadequado	Em consonância com a análise anterior da ANS referente à UAT 143 (enzalutamida para a mesma indicação), não foram incluídos custos relacionados a eventos clínicos como, por exemplo, eventos adversos, acompanhamento e tratamentos subsequentes devido à incerteza destes parâmetros.
<b>Custos não incluídos</b>	Não citados.	Não se aplica.	Não se aplica.

#### Comentários adicionais sobre os métodos gerais da AIO apresentados pelo proponente

O PROPONENTE apresentou uma AIO similar àquela apresentada por ocasião da análise anterior da ANS referente à UAT 143 (enzalutamida para a mesma indicação), exceto pelos parâmetros advindos do modelo de custo-efetividade, que foi atualizado na presente demanda.

Assim, persistia incerteza quanto à população elegível estimada pelo proponente, principalmente quanto à prevalência de pacientes com recorrência bioquímica de alto risco que se baseia em evidências frágeis derivadas de um estudo retrospectivo e observacional com amostra muito reduzida — apenas 15 pacientes, dos quais somente 6 apresentavam recidiva bioquímica de alto risco. Além disso, os métodos do estudo não foram descritos adequadamente na nova submissão, e a principal referência utilizada consiste apenas em um resumo de congresso sem dados disponíveis, o que limita substancialmente sua validade.

Note-se que na submissão passada de enzalutamida para a mesma indicação (UAT 143), a ANS, por falta de referências robustas sobre a prevalência de pacientes com recorrência bioquímica de alto

risco, optou adotar demanda assumida de acordo com opinião de especialista. No entanto, recentemente foi publicado um estudo observacional que incluiu cerca de 17 mil pacientes, o qual pôde ser usado pelos pareceristas da ANS na submissão atual de enzalutamida (UAT 182) para estimar a prevalência de pacientes com recorrência bioquímica de alto risco em 10%. Vale ressaltar que a definição de RBQ de alto risco varia na literatura. Além disso sua incidência varia de acordo com o tipo de tratamento recebido (cirurgia ou radioterapia) e, portanto, o percentual adotado pelos pareceristas é uma estimativa aproximada que considera tais variações.

Além da utilização do novo estudo acima mencionado, os pareceristas também recalcularam a população devido a algumas inconsistências identificadas na estimativa do proponente. No estudo de Braga (2021) utilizado pelo proponente para obter o percentual de pacientes com doença não metastática, observou-se que o percentual de 43,6% refere-se a pacientes em estádios I e II. Esse parâmetro foi então ajustado pelos pareceristas para 71%, considerando também os pacientes com estágio III, a partir do mesmo estudo de Braga (2021). Dessa fonte, os pareceristas derivaram adicionalmente o percentual de pacientes que realizam cirurgia ou radioterapia.

Os PARECERISTAS acataram os percentuais de participação no mercado do caso base do proponente, porém mantiveram pressupostos da análise anterior da ANS ( UAT 143) em especial quanto à inclusão de custos relacionados a eventos clínicos. Os custos dos medicamentos foram atualizados de acordo com a versão mais recente na lista CMED.

**Quadro 28.** Estimativa da população elegível (versão do proponente e dos pareceristas).

Proponente		Pareceristas	
Ano	População incidente	Ano	População incidente
2025	316	2026	617
2026	318	2027	622
2027	320	2028	626
2028	322	2029	631
2029	324	2030	635
<b>Total</b>	<b>1.600</b>	<b>Total</b>	<b>3.130</b>
<b>Média anual</b>	<b>320</b>	<b>Média anual</b>	<b>626</b>

<b>Comentários adicionais sobre a estimativa da população apresentada pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais

**Quadro 29.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo PROPONENTE.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	0%	0%	0%	0%	0%
TPA	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado 1</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	10%	20%	30%	40%	50%
TPA	90%	80%	70%	60%	50%
<b>Cenário B – projetado 1</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	20%	40%	60%	80%	100%
TPA	80%	60%	40%	20%	0%
<b>Cenário B – projetado 1</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	5%	10%	15%	20%	25%
TPA	95%	90%	85%	80%	75%

**Quadro 30.** Progressão estimada de participação no mercado apresentada pelos PARECERISTAS.

<b>Cenário A – atual</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
--------------------------	--------------	--------------	--------------	--------------	--------------

Enzalutamida + leuprorrelina	0%	0%	0%	0%	0%
TPA	100%	100%	100%	100%	100%
<b>Cenário B – projetado 1</b>	<b>Ano 1</b>	<b>Ano 2</b>	<b>Ano 3</b>	<b>Ano 4</b>	<b>Ano 5</b>
Enzalutamida + leuprorrelina	10%	20%	30%	40%	50%
TPA	90%	80%	70%	60%	50%

<b>Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente</b>
Os pareceristas empregaram a mesma participação de mercado utilizada no cenário alternativo 1 do proponente.

**Quadro 31.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS)

<b>Proponente</b>
Os parâmetros de custo e fontes de dados são apresentados no dossiê do proponente.
<b>Parecerista</b>
As estimativas de custo e fontes foram apresentadas na planilha da análise de impacto orçamentário padrão da ANS, na aba “custos”.

<b>Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados</b>
Sem comentários adicionais

**Quadro 32.** Estimativa da população abrangida estimada após a aplicação dos percentuais de participação de mercado (versão do PROPONENTE e dos PARECERISTAS).

<b>Proponente</b>	<b>Pareceristas</b>
-------------------	---------------------

Ano	População	Ano	População
Ano 1	32	Ano 1	62
Ano 2	64	Ano 2	124
Ano 3	96	Ano 3	188
Ano 4	129	Ano 4	252
Ano 5	162	Ano 5	318
Total	482	Total	944
Média anual	96	Média anual	189

<b>Comentários adicionais sobre a progressão estimada de participação no mercado apresentada pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais

## 10.2 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.

<b>Comentários principais sobre a AIO apresentada pelo proponente</b>
Na presente AIO, o PROPONENTE empregou os mesmos pressupostos de sua análise apresentada para a UAT 143 (enzalutamida para a mesma indicação), com a atualização dos parâmetros originados do modelo de custo-efetividade. Assim, as limitações da análise anterior apontadas pela

ANS persistiram quanto à estimativa da população elegível, a não inclusão de outros medicamentos disponíveis para TPA como comparadores e a inclusão de parâmetros clínicos relativos a tratamentos subsequentes.

Com isso, a AIO do demandante foi considerada inadequada e uma nova análise foi realizada empregando-se a planilha padrão da ANS. Os PARECERISTAS recalcularam a população elegível e atualizaram os custos dos medicamentos segundo a versão mais recente da lista CMED. A fim de manter a consistência com a análise da ANS sobre a UAT 143, os PARECERISTAS não consideraram custos relacionados a eventos clínicos devido à incerteza das evidências.

**Quadro 33.** Resumo dos resultados da AIO

<b>Critério</b>	<b>AIO Proponente</b>	<b>Comentário sobre a AIO proponente</b>	<b>AIO do relatório</b>
<b>Preço da tecnologia</b>	R\$ 125,76 por comprimido de 40 mg. A dose diária é de 160 mg, resultando em um custo anual de R\$ 183.735,36,56	Adequado	Idem
<b>Impacto por cenário</b>	<b>Cenário base</b> Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 94.107.855 Projetado: R\$ 166.311.813	Adequado	<b>Cenário base</b> Acumulado em 5 anos Referência: R\$ 77.130.149 Projetado: R\$ 552.717.175
<b>Impacto incremental</b>	<b>Cenário base</b> Acumulado em 5 anos R\$ 72.203.958	Adequado	<b>Cenário base</b> Acumulado em 5 anos R\$ 475.587.026,43
<b>Caracterização da incerteza</b>	Impacto orçamentário incremental acumulado em 5 anos  <b>Cenário difusão lenta</b> R\$ 24.597.416	O proponente avaliou dois cenários alternativos considerando diferentes participações no mercado	Não realizada

	<b>Cenário difusão rápida</b> R\$ 144.407.916		
--	--	--	--

**Quadro 34.** Parâmetros de custo e fontes de dados (versão do proponente e dos pareceristas).

<b>Proponente</b>
Os parâmetros de custo e fontes de dados podem ser consultados no dossiê do proponente
<b>Pareceristas</b>
Os parâmetros de custo e fontes de dados podem ser consultados na planilha de AIO padrão da ANS anexa a este relatório.

<b>Comentários principais sobre os parâmetros de custo e fontes de dados</b>
Sem comentários adicionais

**Quadro 35.** Impacto orçamentário total (versão do proponente e dos pareceristas).

<b>PROPONENTE</b>				
<b>Período</b>	<b>Cenário Referência</b>	<b>Cenário base</b>	<b>Cenário difusão lenta</b>	<b>Cenário difusão rápida</b>
2025	R\$ 6.844.618	R\$ 11.068.612	R\$ 8.956.615	R\$ 15.292.605
2026	R\$ 11.771.093	R\$ 20.300.844	R\$ 14.973.448	R\$ 28.830.596
2027	R\$ 17.856.338	R\$ 31.373.189	R\$ 22.469.154	R\$ 44.890.040
2028	R\$ 24.945.963	R\$ 44.411.111	R\$ 31.278.451	R\$ 63.876.260
2029	R\$ 32.689.843	R\$ 59.158.057	R\$ 41.027.604	R\$ 85.626.270
<b>Total</b>	<b>R\$ 94.107.855</b>	<b>R\$ 166.311.813</b>	<b>R\$ 118.705.271</b>	<b>R\$ 238.515.771</b>
<b>PARECERISTAS</b>				
<b>Período</b>	<b>Cenário Referência</b>	<b>Cenário base</b>	<b>Cenário difusão lenta</b>	<b>Cenário difusão rápida</b>
2026	R\$ 6.350.414,12	R\$ 17.639.716,44	-	-
2027	R\$ 12.751.038,68	R\$ 58.086.768,91	-	-
2028	R\$ 19.199.353,89	R\$ 122.552.948,17	-	-

2029	R\$ 19.344.162,65	R\$ 158.833.136,05	-	-
2030	R\$ 19.485.180,12	R\$ 195.604.606,32	-	-
<b>Total</b>	<b>R\$ 77.130.149,46</b>	<b>R\$ 552.717.175,89</b>	-	-

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário total</b>
Sem comentários adicionais

**Quadro 36.** Impacto orçamentário incremental (versão do proponente e dos pareceristas).

<b>PROPONENTE</b>			
<b>Período</b>	<b>Cenário base – Referência</b>	<b>Cenário difusão lenta – Referência</b>	<b>Cenário difusão rápida – Referência</b>
2025	R\$ 4.223.994	R\$ 2.111.997	R\$ 8.447.987
2026	R\$ 8.529.751	R\$ 3.202.355	R\$ 17.059.503
2027	R\$ 13.516.851	R\$ 4.612.816	R\$ 27.033.702
2028	R\$ 19.465.148	R\$ 6.332.488	R\$ 38.930.297
2029	R\$ 26.468.214	R\$ 8.337.761	R\$ 52.936.427
<b>Total</b>	<b>R\$ 72.203.958</b>	<b>R\$ 24.597.417</b>	<b>R\$ 144.407.916</b>
<b>Médio</b>	<b>R\$ 14.440.792</b>	<b>R\$ 4.919.483</b>	<b>R\$ 28.881.583</b>
<b>PARECERISTAS</b>			
<b>Período</b>	<b>Cenário base – Referência</b>	<b>Cenário difusão lenta – Referência</b>	<b>Cenário difusão rápida – Referência</b>
2026	R\$ 11.289.302,33	-	-
2027	R\$ 45.335.730,23	-	-
2028	R\$ 103.353.594,27	-	-
2029	R\$ 139.488.973,40	-	-
2030	R\$ 176.119.426,21	-	-
<b>Total</b>	<b>R\$ 475.587.026,43</b>	-	-
<b>Médio</b>	<b>R\$ 95.117.405,29</b>	-	-

<b>Comentários sobre o impacto orçamentário incremental</b>
Nenhum comentário adicional.

### 10.3 DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

**Quadro 37.** Componentes da discussão e das conclusões

<b>Componente</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Principais achados</b>	A análise do proponente mostrou um impacto orçamentário incremental em cinco anos positivo em todos os cenários analisados	Análise sujeita a incertezas devido às limitações anteriormente discutidas.
<b>Limitações</b>	Menciona algumas das limitações da análise	Análise do proponente é sujeita às incertezas dos parâmetros populacionais e clínicos empregados.
<b>Generalização dos achados</b> <b>Implicações para a prática</b>	Não descrito pelo proponente	A generalização dos achados está sujeita às limitações e incertezas da análise.

<b>Comentários adicionais sobre a discussão e as conclusões apresentadas pelo proponente</b>
Sem comentários adicionais.

## 10.4 ELEMENTOS PÓS-TEXTO

**Quadro 38.** Elementos pós-texto.

<b>Critério</b>	<b>Proponente</b>	<b>Análise da proposta</b>
<b>Declaração de conflito de interesse</b>	Não se aplica	A declaração de conflitos de interesse é objeto de análise pela ANS devido à proteção de dados confidenciais. O PARECERISTA não teve acesso ao documento.
<b>Referências</b>	Adequadas	Adequadas

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.

## 10.5 OUTROS

<p><b>Comparação entre a proposta anterior de atualização do Rol para enzalutamida em combinação com terapia de privação androgênica para o tratamento de câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco (UAT 143) e a proposta de atualização do Rol atual (UAT 165).</b></p>
<p>A AIO apresentada pelo proponente na presente demanda é igual à análise apresentada na submissão anterior para a mesma indicação (UAT143). Os custos foram atualizados de acordo com o novo modelo econômico apresentado.</p> <p>Na análise dos pareceristas, por sua vez, foi recalculada a população elegível e atualizados os custos dos medicamentos segundo a versão mais recente da lista CMED. A fim de manter a consistência com</p>

a análise da ANS sobre a UAT 143, os PARECERISTAS não consideraram custos relacionados a eventos clínicos devido à incerteza das evidências.

## 11. CONSIDERAÇÕES FINAIS

### 11.1 AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

**Quadro 39.** Avaliação de outras agências de ATS.

Agência	Proponente	Pareceristas
<b>CADTH, Canadá</b> <a href="http://www.cadthca/">http://www.cadthca/</a>	Incorporada em 26 de novembro de 2024	<p>Incorporada em 26 de novembro de 2024</p> <p>A CADTH divulgou uma recomendação final positiva em 26 de novembro de 2024, concluindo que enzalutamida (com ou sem TPA) deve ser reembolsada para tratamento de câncer de próstata sensível à castração não metastático com recidiva bioquímica de alto risco</p> <p><a href="https://www.cda-amc.ca/enzalutamide">https://www.cda-amc.ca/enzalutamide</a> [acesso em 08/10/2025]</p>
<b>Conitec, Brasil</b> <a href="http://conitec.gov.br">http://conitec.gov.br</a>	Não avaliado pelo PROPONENTE	<p>Não avaliado</p> <p>[acesso em 08/10/2025]</p>
<b>NICE, Inglaterra</b> <a href="http://www.nice.org.uk">www.nice.org.uk</a>	O PROPONENTE declara que não possui a intenção de submeter a avaliação	<p>Não recomendado</p> <p>O NICE iniciou uma avaliação (TA994) de enzalutamida, mas a patrocinadora (Astellas) não</p>

		<p>apresentou dados de eficácia suficientes. Em 8 de agosto de 2024 o NICE encerrou o processo sem recomendação, justificando que não houve submissão de evidência pela empresa</p> <p><a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta994">https://www.nice.org.uk/guidance/ta994</a> [acesso em 08/10/2025]</p>
<p><b>PBS, Austrália</b> <a href="http://www.pbs.gov.au/pbs/home">http://www.pbs.gov.au/pbs/home</a></p>	Não avaliado pelo PROPONENTE	<p>Não recomendado</p> <p><a href="https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/enzalutamide-PSD-November-2025#:~:text=.69">https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-11/enzalutamide-PSD-November-2025#:~:text=.69</a> [acesso em 08/10/2025]</p>
<p><b>SMC, Escócia</b> <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/Home">https://www.scottishmedicines.org.uk/Home</a></p>	Não avaliado pelo PROPONENTE	<p>Não recomendado pois não houve submissão formal do medicamento pela empresa</p> <p><a href="https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enzalutamide-xtandi-nonsub-smc2742/#:~:text=in%20the%20absence%20of%20a%20holder%20of%20the%20marketing%20authorisation">https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/enzalutamide-xtandi-nonsub-smc2742/#:~:text=in%20the%20absence%20of%20a%20holder%20of%20the%20marketing%20authorisation</a> [acesso em 08/10/2025]</p>
<p><b>AIFA, Itália</b> <a href="https://www.aifa.gov.it/en/home">https://www.aifa.gov.it/en/home</a></p>	Não avaliado pelo PROPONENTE	<p>Foi incorporada em monoterapia ou em adição a TPA em regime de reembolso público em 2 de julho de 2025</p> <p><a href="https://www.messinamedica.it/2025/07/enzalutamide-ha-ottenuto-da-aifa-la-rimborsabilita-per-il-trattamento-dei-pazienti-con-cancro-della-prostata-non-metastatico-ormono-sensibile-nmhspc-con-recidiva-iochimica-bcr-ad-alto-rischio/#:~:text=L%E2%80%99AIFA%20ha%20riconosciuto%20la%20rimborsabilit%C3%A0,151%20del%202%20luglio%202025">https://www.messinamedica.it/2025/07/enzalutamide-ha-ottenuto-da-aifa-la-rimborsabilita-per-il-trattamento-dei-pazienti-con-cancro-della-prostata-non-metastatico-ormono-sensibile-nmhspc-con-recidiva-iochimica-bcr-ad-alto-rischio/#:~:text=L%E2%80%99AIFA%20ha%20riconosciuto%20la%20rimborsabilit%C3%A0,151%20del%202%20luglio%202025</a> [acesso em 08/10/2025]</p>

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; AIFA: Agenzia Italiana del Farmaco

## **11.2 CONSIDERAÇÕES SOBRE A IMPLEMENTAÇÃO**

Não foram identificadas necessidades de adequação de infraestrutura, equipamentos específicos ou outras tecnologias necessárias para a utilização da tecnologia que não estejam contempladas no Rol vigente da ANS.

## **11.3. CONCLUSÕES**

A avaliação da enzalutamida em combinação com leuprorrelina, comparada à leuprorrelina isolada, para pacientes com câncer de próstata recorrente bioquímico de alto risco, foi baseada em um ensaio clínico randomizado (EMBARK), de baixo risco de viés em todos os domínios avaliados. Considerando-se que apenas um estudo foi incluído (duas publicações de Freedland et al. 2023), sendo assim, o domínio de inconsistência não foi aplicado. Para o desfecho sobrevida Livre de Metástase (SLM) a combinação de enzalutamida mais leuprorrelina apresentou redução significativa no risco de desenvolvimento de metástases. (certeza da evidência alta). Para o desfecho sobrevida global (SG), apesar de sugerir benefício, os dados ainda são imaturos, e o intervalo de confiança é relativamente amplo e, por esse motivo, houve rebaixamento por imprecisão, resultando em certeza moderada. Para o desfecho qualidade de vida (FACT-P / BPI-SF), não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os grupos, sugerindo incerteza sobre o real efeito da intervenção (certeza da evidência moderada). Para o desfecho eventos adversos grau  $\geq 3$ , a combinação resultou em aumento discreto de EA grau  $\geq 3$  (certeza da evidência moderada). Para o desfecho tempo até início de nova terapia antineoplásica (TTNT), a combinação atrasou o início de um novo tratamento (alta certeza da evidência). Para o desfecho progressão do PSA, houve redução da progressão bioquímica (certeza da evidência alta). A taxa de suspensão do tratamento na semana 36 foi maior no grupo enzalutamida mais leuprorrelina sugerindo maior proporção de pacientes alcançando critérios para pausa no tratamento (certeza da evidência alta).

Na submissão anterior, o proponente apresentou as mesmas publicações de Freedland et al., 2023 (a,b), excetuando-se a análise interna e confidencial, que não constava naquela ocasião. Naquele momento, a análise foi desfavorável, sobretudo em razão da imaturidade dos dados referentes à sobrevida global. Para a nova submissão, visando complementar as evidências relativas à sobrevida global diante da limitação identificada nas publicações já existentes, o demandante trouxe resultados provenientes de uma análise interna e confidencial, não publicados e tampouco submetidos à revisão por pares. Entretanto, esses dados adicionais não foram considerados pelos pareceristas para a

análise, pois não atendem aos critérios metodológicos mínimos de validação científica, tais como divulgação em revista indexada e avaliação por pares.

A análise de custo-efetividade elaborada pelo proponente resultou em uma razão de custo-utilidade incremental de R\$ 133.451,28/QALY com base nos resultados confrontados entre os tratamentos da terapia combinada entre Enzalutamida + TPA e a monoterapia com TPA sob um horizonte temporal de 30 anos. A diferença entre os resultados anteriormente apresentados e os atuais são marginais. Houve uma discreta redução do custo incremental (R\$ 3.174/QALY) e uma elevação na efetividade incremental (0,7 QALY), muito devido a atualização da curva de sobrevida global. Os resultados da nova submissão se assemelham em grande parte a proposta de incorporação anterior, tanto do ponto de vista das premissas, quanto na parametrização do modelo, com exceção de modificações sugeridas na tomada de preço. Assim, as evidências selecionadas como fonte de dados para a eficácia e segurança, bem como as suas estimativas derivadas, permanecem como as mais relevantes fontes de incerteza e mantém a sugestão de cautela na extrapolação dos resultados do modelo econômico para a população beneficiária dos serviços prestados pelo setor regulado pela ANS. Não menos importante, a decisão de manter como base os dados de utilidade e a mortalidade geral relacionados a população distinta da brasileira reduz a confiança de que a efetividade final apresentada seja próxima daquela esperada na prática clínica.

### 13. REFERÊNCIAS

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(1):7-30.
2. Epstein JI, Egevad L, Amin MB, et al. The 2014 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Gleason Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2016;40(2):244-52.
3. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU Guidelines: Prostate Cancer. European Association of Urology; 2023.
4. Mohler JL, Antonarakis ES. NCCN Guidelines Updates: Management of Prostate Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(5.5):583-586.
5. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, et al. Adverse Effects of Androgen Deprivation Therapy and Strategies to Mitigate Them. *Eur Urol.* 2015;67(5):825-36.
6. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
7. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
8. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA.* 1999;281(17):1591-7.
9. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-1418.
10. Pirl WF, Siegel GI, Goode MJ, et al. Quality of life in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy: A review of the literature. *Psychooncology.* 2002;11(4):307-13.
11. Mariotto AB, Yabroff KR, Shao Y, Feuer EJ, Brown ML. Projections of the Cost of Cancer Care in the United States: 2010-2020. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(2):117-28.
12. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. EAU Guidelines: Prostate Cancer. European Association of Urology; 2023.
13. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1187-1197.
14. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/ans>.
15. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-2986.

16. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121-131.
17. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(15):1408-1418.
18. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med*. 2014;371(5):424–33.
19. Davis ID, Martin AJ, Stockler MR, et al. Enzalutamide with standard first-line therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(2):121–31.
20. Freedland SJ, Gleave M, De Giorgi U, Rannikko A, Pieczonka CM, Tutrone RF Jr, et al. Enzalutamide and quality of life in biochemically recurrent prostate cancer. *NEJM Evid*. 2023;2(12). doi:10.1056/EVIDoa2300251. (a)
21. Freedland SJ, de Almeida Luz M, De Giorgi U, Gleave M, Gotto GT, Pieczonka CM, et al. Improved outcomes with enzalutamide in biochemically recurrent prostate cancer. *N Engl J Med*. 2023;389(16):1453-65. doi:10.1056/NEJMoa2303974.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. [26] Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Estimativa 2023 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. – Rio de Janeiro : INCA, 2022.
27. Braga SFM, Silva RPD, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. *Rev Bras Epidemiol*. 2021 Jan 6;24:e210006
28. 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.
29. Falagario UG, Pellegrino F, Björnebo L, Abbadi A, Martini A, Valdman A, Conteduca V, Carrieri G, Gandaglia G, Briganti A, Montorsi F, Palsdottir T, Eklund M, Nordström T, Grönberg H, Aly M, Tewari A, Akre O, Lantz A, Wiklund P. Epidemiology of High-risk Biochemical Recurrence After Primary Prostate Cancer Treatment. *Eur Urol Oncol*. 2025 Aug;8(4):1078-1086. doi: 10.1016/j.euo.2025.05.026. Epub 2025 Jun 21. PMID: 40545398.

## **ANEXOS EXTERNOS**

*[Enviar os cinco Anexos externos em documentos separados.]*

*[Ao nomear os arquivos externos, seguir como padrão:*

- *UAT [número da UAT] - Check list AE*
- *UAT [número da UAT] - Check list AIO*
- *UAT [número da UAT] - Planilha AIO*
- *UAT [número da UAT] - Declaração Conflito*
- *UAT [número da UAT] - Resumo Executivo Língua Estrangeira]*

**Anexo.** UAT 184 - *Checklist* de análise crítica. Avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	X				11
População	2	A população elegível para a avaliação econômica está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				11
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	X				11 e 21
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos e justificados de forma clara.	X				11 e 21
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	X				11
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado e a justificativa para sua escolha é apresentada de forma clara.	X				10
Taxa de desconto	7	A taxa de desconto é adequada (5%) e é adotada para custos e desfechos.	X				10

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições (cont.)</b>							
Desfechos de saúde	8	Os desfechos utilizados como medidas de benefício na avaliação são adequados e relevantes para o tipo de análise conduzida.	X				10
Medida de efeito	9	A estimativa de efeito da intervenção e dos comparadores é descrita detalhadamente e é concordante com a apresentada no PTC/RS e no formulário da proposta.	X				10
Mensuração e valoração dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	10	A mensuração e a valoração dos desfechos baseados em preferência são adequadas e foram apresentadas de forma clara.			X		19-21
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	11	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	X				21-26
Componentes e fontes (comparadores)	12	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	X				21-26
Custos associados	13	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	X				21-26

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Custos (cont.)</b>							
Custos não incluídos	14	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.				X	
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	O uso de valores financeiros internacionais é acompanhado de informação quanto à data e à taxa da conversão de moedas.				X	
<b>Modelagem</b>							
Pressupostos	16	Os pressupostos adotados no modelo são adequados e apresentados de forma clara.			X		NA
Método de modelagem	17	O modelo adotado é apresentado de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada, incluindo figura da estrutura do modelo e as informações sobre todos os parâmetros relevantes (valores, intervalos, distribuições de probabilidades, estados de saúde etc.).	X				12-13
Métodos analíticos de apoio	18	Os métodos analíticos adicionais, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade nas estimativas, são adequados e apresentados de forma clara.	X				13-19
Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Resultados</b>							
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Os valores estimados dos custos e dos desfechos de interesse são adequados e apresentados de forma clara, incluindo as razões de custo-efetividade incrementais.	X				26

Análise de sensibilidade	20	A análise de sensibilidade é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).			X		27
Caracterização da incerteza	21	Os efeitos das incertezas para as estimativas são apresentados de forma clara, sendo utilizados elementos gráficos adequados, tais como diagrama de tornado e curva de aceitabilidade.	X				27-28
<b>Considerações finais</b>							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.		X			29
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	X				29
Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Outros</b>							
Conflito de interesse	24	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.				X	
Referências	25	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				30
Instrumento de apoio	26	O instrumento de apoio (ex: planilha eletrônica) utilizado no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	X				NA

**Fontes:**

Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: diretriz de avaliação econômica. Brasília, Ministério da Saúde, 2014. 2 ed.

Galvão, TF, Pereira MG, Silva MT. Estudos de avaliação econômica de tecnologias em saúde: roteiro para análise crítica. Panam Salud Publica. 2014; 35(3): 291-27.

Silva EN, Silva MT, Augustovski, F, Husereau D, Pereira MG. Roteiro para relato de estudos de avaliação econômica. Epid.e Serv. de Saúde. 2017 out-dez; 6(4): 895-898.

Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) - explanation and elaboration: a report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. 2013; 16:231-50.

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
10	PARCIAL	A utilização de escore de utilidade de população diferente da brasileira e baseada em uma população restrita aos ambientes controlados (Ensaio clínico) podem não refletir o padrão de preferência nacional. Aspectos culturais e relacionados a percepção de saúde podem se alterar amplamente entre países e até mesmo dentro do próprio país.
16	PARCIAL	Foram selecionados parâmetros de transição entre alguns estados de saúde que foram extraídos ou derivados de dois estudos diferentes para a intervenção e seu comparador, mesmo existindo dados em um mesmo estudo. Estimativas divergentes para estados de saúde refletem mais o desempenho das tecnologias, do que os riscos de progressão associados ao estado em si. Não foram apresentadas justificativas e nem foi explorado o impacto dessa decisão no resultado final.
20	PARCIAL	Na tabela 4, o proponente aponta o uso da mediana de 80 meses para duração do tratamento com Enzalutamida + TPA, enquanto no modelo está parametrizado para 60 meses no cenário base. A análise de sensibilidade demonstra que a extensão do tempo de tratamento eleva o incremental de custo-efetividade. A avaliação explorando o limite superior (75,75 meses) revelou um incremento de aproximadamente 27,5% no ICER, o que ilustra a grande influência que essa estimativa exerce sobre o resultado final. Ainda assim, o proponente na seção 3.1 apresenta essa variável, mas não discute qual a magnitude de sua incerteza.

**Anexo.** UAT 184 - *Checklist* de análise crítica. Análise de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol da ANS.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Definições</b>							
Problema	1	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada é adequado e está descrito de forma clara.	x				9
População	2	A população elegível para a AIO está concordante com a população abordada nas evidências apresentadas no PTC/RS e no formulário da proposta.	x				10
Tecnologia	3	A tecnologia em saúde é apresentada de forma clara e adequada (doses, tempo de uso etc.).	x				14
Comparadores	4	Os comparadores apresentados são adequados e relevantes para a saúde suplementar e estão descritos de forma clara.			x		18
Perspectiva da análise	5	A perspectiva da saúde suplementar é adotada e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				9
Horizonte temporal	6	O horizonte temporal para custos e desfechos é adequado (5 anos) e apresentado de forma clara.	x				9

Seção/Item	Item n°	Conteúdo para verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
<b>Cenários</b>							
Quotas de mercado	7	A estimativa de quotas de mercado é factível e apresentada de forma clara, contendo justificativa.	x				19
Cenário de referência	8	O cenário de referência é adequado e apresentado de forma clara.	x				18
Cenário alternativo 1	9	O cenário de referência 1 é adequado e apresentado de forma clara.	x				18
Cenário alternativo 2	10	O cenário de referência 2 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.	x				18
Cenário alternativo 3	11	O cenário de referência 3 (se houver) é adequado e apresentado de forma clara.				x	
<b>População-alvo</b>							
Método	12	O método utilizado na estimativa da população-alvo e/ou subgrupo é adequado e apresentado de forma clara.			x		10
<b>Custos</b>							
Componentes e fontes (intervenção)	13	Os componentes e as fontes dos custos da intervenção são adequados e apresentados de forma clara.	x				14
Componentes e fontes (comparadores)	14	Os componentes e as fontes dos custos do(s) comparador(es) são adequados e apresentados de forma clara.	x				14

Custos associados	15	Os componentes e as fontes dos custos associados (se houver) são adequados e apresentados de forma clara.	x				14
Custos não incluídos	16	Os custos não incluídos são apresentados de forma clara e a justificativa para a não inclusão é adequada.	x				14
Ajustes	17	Os ajustes econômicos adotados são apresentados de forma clara e a justificativa para sua utilização é adequada.				x	
<b>Seção/Item</b>	<b>Item n°</b>	<b>Conteúdo para verificação</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Parcial</b>	<b>NA</b>	<b>Pág.nº</b>
<b>Impacto orçamentário</b>							
Método	18	O método adotado para estimativa do impacto orçamentário é apresentado de forma clara ( <i>software</i> , modelo estático ou dinâmico etc.) e a justificativa para sua utilização é adequada.	x				9
Impacto por cenário	19	O impacto orçamentário é apresentado por cenário de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				20
Impacto incremental	20	O impacto orçamentário incremental dos cenários alternativos em relação ao cenário de referência é apresentado de forma clara, a cada ano e acumulado nos cinco anos.	x				20
Análise de sensibilidade	21	A análise de sensibilidade (se houver) é apresentada de forma clara e considera todos os parâmetros relevantes, tais como população-alvo, quotas de mercado, custo de tecnologias, ocorrência de eventos relevantes (eventos adversos e tempo/custo hospitalização).	x				24
<b>Seção/Item</b>	<b>Item n°</b>	<b>Conteúdo para verificação</b>	<b>Sim</b>	<b>Não</b>	<b>Parcial</b>	<b>NA</b>	<b>Pág.nº</b>

Considerações finais							
Discussão	22	São apresentadas considerações sobre as limitações do estudo, a aplicabilidade da análise e a generalização dos achados.	x				27
Conclusão	23	A conclusão geral da análise reflete adequadamente os achados e apresenta recomendação quanto à incorporação da tecnologia.	x				28
Outros							
Conflito de interesse	24	O potencial conflito de interesse financeiro e não financeiro dos autores do estudo é declarado de forma clara.				x	
Referências	25	As referências bibliográficas utilizadas no estudo são apresentadas.	x				30
Planilha de AIO	26	A planilha utilizada no estudo é apresentada na íntegra e é reproduzível.	x				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: análise de impacto orçamentário - manual para o SUS. Brasília, Ministério da Saúde, 2012 (adaptado).

**Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial" e observações gerais:**

Item	Julgamento	Justificativas e observações
4	Parcial	Não incluiu todos os compradores relevantes na perspectiva da saúde suplementar
12	Parcial	A população alvo considerada pelo proponente foi considerada subestimada

**Anexo. UAT [nº] - Declaração de potenciais conflitos de interesses.**

Nome da tecnologia e indicação clínica	
1. Você já aceitou de alguma instituição, que pode ser beneficiada ou prejudicada financeiramente pela análise técnica da tecnologia, algum dos benefícios abaixo?	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reembolso por comparecimento a eventos relacionados à tecnologia</li> <li>• Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino</li> <li>• Financiamento para redação de artigos ou editoriais</li> <li>• Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área</li> <li>• Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe</li> <li>• Algum outro benefício financeiro</li> </ul>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
2. Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa, de alguma forma, ser beneficiada ou prejudicada pela análise técnica da tecnologia?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
3. Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada à proposta em análise?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
4. Você já atuou como perito judicial na área tema da tecnologia em análise?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
5. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na análise técnica da tecnologia?	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Instituição privada com ou sem fins lucrativos</li> <li>• Organização governamental ou não governamental</li> <li>• Produtor, distribuidor ou detentor de registro</li> <li>• Partido político</li> <li>• Comitê, sociedade ou grupo de trabalho</li> <li>• Outro grupo de interesse</li> </ul>	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
6. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico com a análise técnica da tecnologia?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
7. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados com a análise técnica da tecnologia?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
8. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
9. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não
10. Sua família ou pessoas que mantenham relações próximas possui(em) alguns dos conflitos de interesse listados acima?	<input type="radio"/> Sim <input type="radio"/> Não

Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor especificar:

---

---

---

Nome: \_\_\_\_\_

Confirmo que todas as informações declaradas são verdadeiras e completas. Comprometo-me a informar se houver qualquer mudança em alguma das questões deste formulário que possa influenciar o interesse durante o desenvolvimento das atividades.

Data: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

*Fonte: Brasil, Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas (Apêndice A: Modelo de declaração de potenciais conflitos de interesses). Brasília, Ministério da Saúde, 2016. (adaptado).*

**Anexo. UAT [nº]** - Resumo executivo em outros idiomas (inglês e espanhol)

[Traduzir a versão dos pareceristas do resumo executivo para os idiomas inglês e espanhol, conforme indicado abaixo.]

### EXECUTIVE SUMMARY

STRUCTURED RESEARCH QUESTION (PICO ACRONYM)
MAIN FINDINGS
ECONOMIC ASSESSMENT
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
BUDGET IMPACT
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
INTERNATIONAL EXPERIENCE
FINAL CONSIDERATIONS

### RESUMEN EJECUTIVO

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN ESTRUCTURADA
RESULTADOS PRINCIPALES
EVALUACIÓN ECONÓMICA
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
IMPACTO PRESUPUESTARIO
<i>[valores em US\$ com data de conversão]</i>
EXPERIENCIA INTERNACIONAL

<b>CONSIDERACIONES FINALES</b>