

**Relatório Preliminar da COSAÚDE – 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 182)**

No dia 26 de novembro de 2025, na 46ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada a discussão sobre a proposta de atualização do Rol para o *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*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 9.656/1998, incluído pela Lei 14.307/2022, e o conteúdo integral da reunião está disponível em [www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans) e no canal oficial da ANS no YouTube (ANS Reguladora).

Foi realizada a apresentação da proposta de atualização do Rol pelo seu proponente Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda, seguida da apresentação de contrapontos por representantes da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU), além da Confederação Nacional das Cooperativas Médicas (UNIMED DO BRASIL). Ao final, a ANS apresentou o Relatório de Análise Crítica sobre a proposta.

Após as apresentações, foi realizada discussão que abordou aspectos relacionados às evidências científicas sobre eficácia, efetividade e segurança da tecnologia, a avaliação econômica de benefícios e custos em comparação às coberturas já previstas no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde, bem como a análise de impacto financeiro da ampliação da cobertura no âmbito da saúde suplementar.

**Registro de manifestações de membros integrantes da COSAÚDE:**

Após a discussão, os membros integrantes da COSAÚDE se manifestaram quanto à incorporação da tecnologia no Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde como segue:

- Confederação Nacional da Indústria (CNI) - Considerando que os resultados do ECR incluído sugerem que o tratamento de pacientes com CP hormônio-sensível não-metastático com recidiva bioquímica de alto risco, usando enzalutamida em associação com a leuprorrelina apresenta resultados superiores à monoterapia com TPA nos desfechos críticos (SLM e SG). A qualidade da certeza da evidência do ECR é alta para os desfechos críticos (SLM e SG). A RCUI e RCEI são menores que três PIB per capta. O impacto orçamentário apresentado aumenta pouco em relação ao cenário sem enzalutamida. Sugere-se a incorporação da tecnologia avaliada, considerando-se que seu uso na indicação e condições propostas, pode trazer grande benefício aos pacientes, refletindo na diminuição de custos com tratamento de metástases e outras complicações por modificação na história natural da doença. O estudo de 2025: Shore ND, et al. Improved Survival with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2025. doi: 10.1056/NEJMoa2510310.

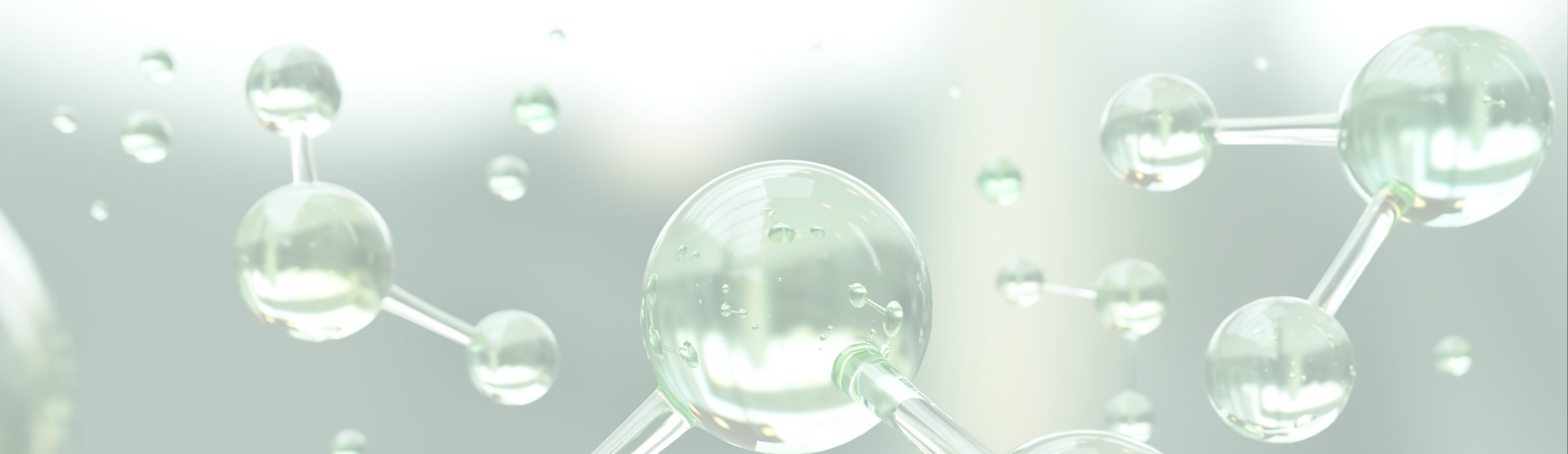
- Federação Nacional das Empresas de Seguros Privados, de Capitalização e de Previdência Complementar Aberta (FENASEG/FENASAÚDE) se manifesta, no momento, pela não incorporação de tecnologia considerando a necessidade de avaliação completa das evidências e sua consequente utilização na modelagem econômica.
- A Associação Brasileira de Linfoma e Leucemia (ABRALE), é favorável à incorporação da UAT 182 - Enzalutamida em combinação com terapia de privação, considerando os estudos de fase 3, randomizado, com a participação de pacientes brasileiros que demonstram a relevância e importância da tecnologia para uma população que possui uma necessidade terapêutica não atendida; considerando os esclarecimentos de alto nível técnico que foram trazidos pelos especialistas; e considerando ainda o atendimento aos critérios de ATS referenciados. E endossamos a posição da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC).
- A União Nacional das Instituições de Autogestão em Saúde (UNIDAS) é contrária à incorporação da enzalutamida em combinação com terapia de privação no tratamento do câncer de próstata hormônio sensível não metastático, com recidiva bioquímica de alto risco nesse momento. Aguardaremos a análise dos novos estudos comentados na discussão.
- Conselho Nacional de Saúde (CNS), Conselho Federal de Enfermagem (COFEN), Associação Médica Brasileira (AMB), Confederação Nacional do Comércio (CNC), Conselho Federal de Farmácia (CFF), Ministério do Trabalho e Emprego (MTE), Conselho Federal de Odontologia (CFO) endossam a posição da Sociedade Brasileira de Urologia (SBU) e da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica (SBOC) e são favoráveis à incorporação da UAT 182.
- NUDECON da Defensoria Pública do Estado do Rio de Janeiro favorável à incorporação da UAT 182 - Enzalutamida em combinação com terapia de privação
- A Bioered Brasil apoia a fala dos especialistas e das sociedades médicas que contribuíram com o debate e é favorável a incorporação da UAT 182 - Enzalutamida em combinação com terapia de privação, para tratamento do câncer de próstata hormônio sensível não metastático, com recidiva bioquímica de alto risco.
- Unimed do Brasil é contrária a incorporação da tecnologia conforme foi estabelecido no contraponto.
- Sindicato Nacional das Empresas de Medicina de Grupo (SINAMGE/ABRAMGE) e Sindicato Nacional das Empresas de Odontologia de Grupo (SINOG) - acompanham neste momento a Unimed Brasil e Fenasaúde

- Retina Brasil é favorável à incorporação da UAT 182.

**ANEXOS:**

**Apresentações**

**Lista de presença**



**Enzalutamida em combinação com leuprolida  
para o tratamento do câncer de próstata  
hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm)  
em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco**

MA-MM-18450

Dr Diogo Rodrigues Rosa  
Oncologista



## Conflitos de interesse

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro:

*Pesquisa Clínica:* como médico investigador, participo de estudos patrocinados por: Roche, BMS, Janssen, Lilly, AstraZeneca, Merk, MSD.

*Apresentações:* como palestrante convidado, participei de eventos: Janssen, Pfizer, Astellas, AstraZeneca, MSD, Roche, Amgen, Dr. Reddys, BMS, Pfizer, Ipsen

*Advisory Board:* Janssen, AstraZeneca, Bayer, Astellas, United Medical, MSD, BMS

Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas

Declaro não possuir ações de nenhuma das companhias acima listadas.



# Contexto da Tecnologia em Avaliação

# Câncer de próstata apresenta alta prevalência e altas taxas de mortalidade

## MUNDO

**2º**

Câncer mais comum em homens em todo o mundo<sup>1</sup>

**5º**

Principal causa de morte relacionada ao câncer em homens no mundo<sup>1</sup>

## BRASIL

**1º**

Câncer mais incidente entre os homens em todas as regiões do país<sup>2</sup>

**+71**

Mil novos casos para cada ano do triênio 2023-2025<sup>2</sup>

**+15**

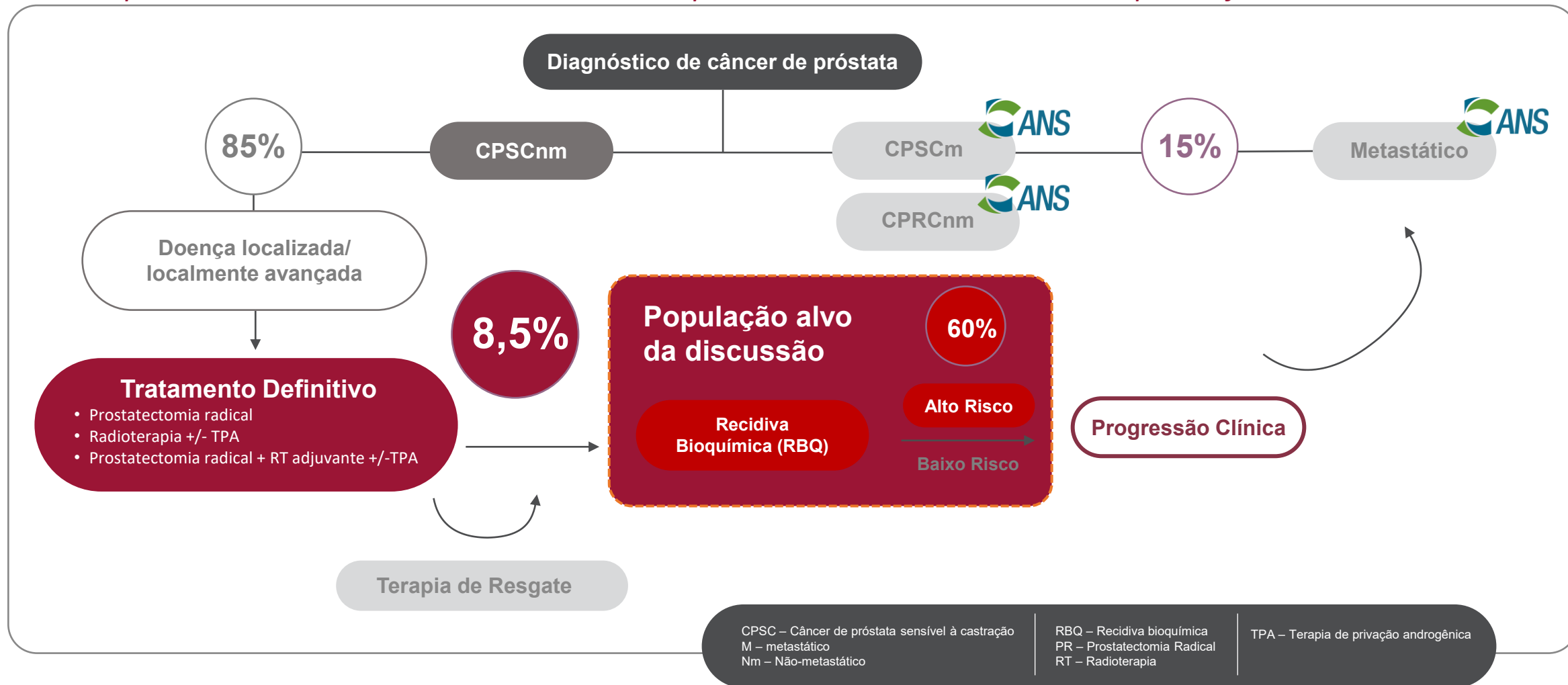
Mil mortes por ano no Brasil<sup>2</sup>

1. International Agency for Research on Cancer: Global Cancer Observatory. Available at: <https://gco.iarc.fr/>. Accessed January 2024;

2. Estimativa 2023: Incidência do Câncer no Brasil – INCA, 2022.

# Câncer de próstata sensível à castração não metastático (CPSCnm) com recidiva bioquímica de alto risco

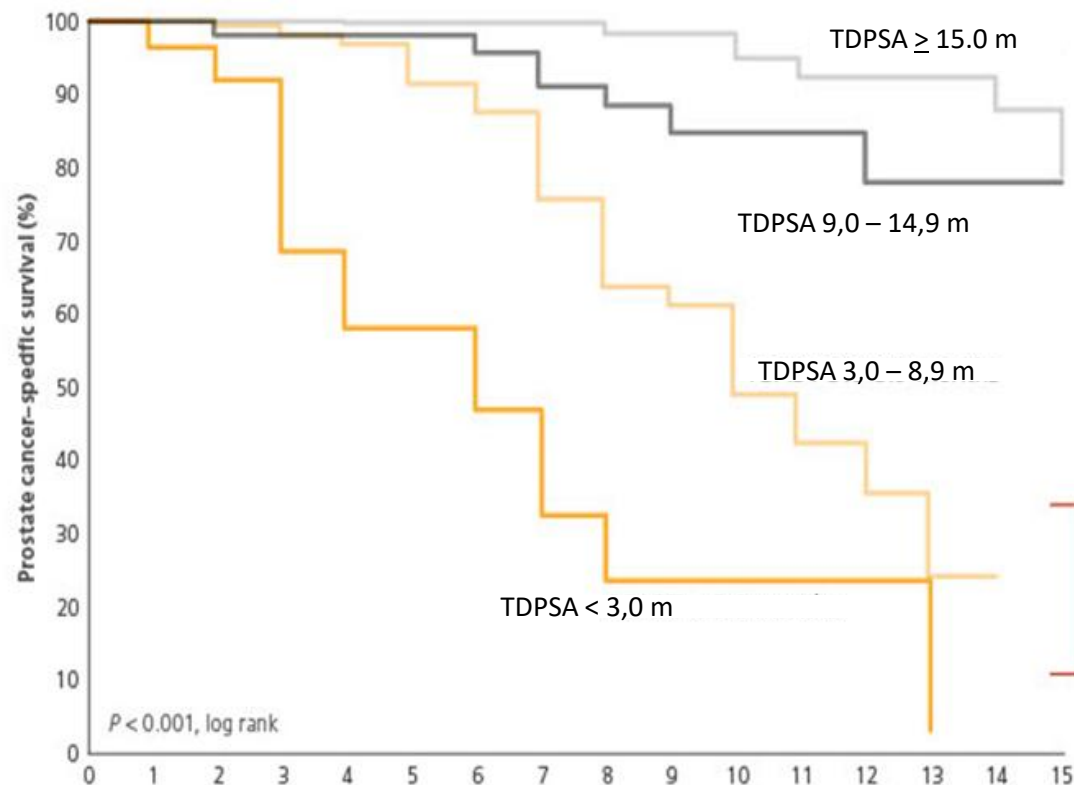
*É indispensável considerar o nicho da recidiva bioquímica de alto risco & uso de terapias definitivas*



# Tempo de duplicação de PSA (TDPSA) $\leq 9$ meses sugere um risco mais elevado de uma rápida progressão para metástases e eventual morte – câncer específica.

Curva de sobrevida da “Recorrência bioquímica de alto risco” demonstrada **em amarelo**

Curvas de sobrevida câncer-específica de 15 anos de acordo com TDPSA



SLM depois da recidiva bioquímica por TDPSA

PSADT, months	Median MFS, years (95% CI)
$\geq 15$ (n = 212)	15 (15, > 17)
9-15 (n = 86)	13 (6, > 15)
3-9 (n = 106)	4 (2, 4)
< 3 (n = 46)	1 (0, 1)

Embora as definições variem, TDPSA  $\leq 9$  meses foi proposto como um critério para recidiva bioquímica câncer de próstata sensível à castração não metastático (CPSCnm) alto risco

TDPSA: tempo de duplicação de PSA; IC: intervalo de confiança; SLM: sobrevida livre de metástase; PSA: antígeno prostático específico; CPSCnm: câncer de próstata sensível à castração não metastático; RBQ: recidiva bioquímica

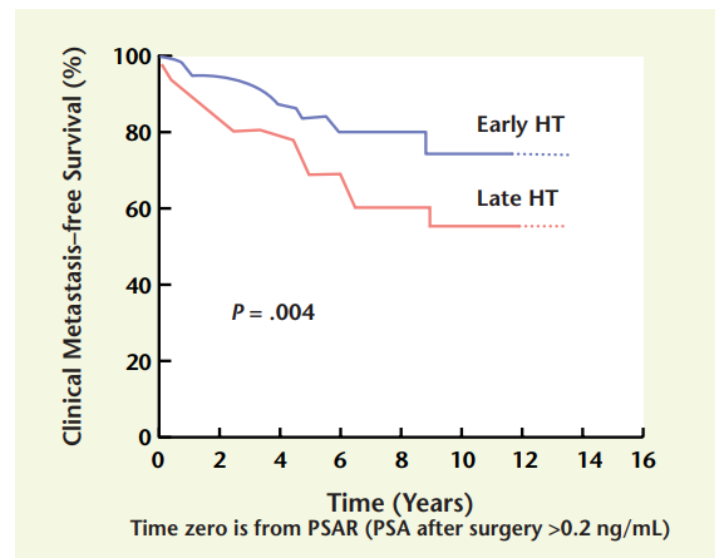
# Estudos mostram o benefício do tratamento precoce com terapia de privação androgênica (TPA) em cenário de recidiva bioquímica de alto risco

Apesar dos avanços em opções de tratamento para o câncer de próstata, **dados limitados estão disponíveis para os pacientes no cenário de recidiva bioquímica pós tratamento definitivo** e que não apresentam metástases<sup>1</sup>

Recomendações de **guidelines** para pacientes com recidiva bioquímica (RBQ) **incluem terapia de privação androgênica – TPA** (orquiectomia ou análogo de LHRH) e terapias locais de resgate como a RT<sup>2,3</sup>

**Não há consenso clínico geral sobre o tempo ideal de início da TPA**, seja com tratamento precoce para retardar a progressão e prolongar a sobrevida ou com tratamento tardio<sup>4</sup>

HT precoce administrada em pacientes com PSA <5 ng/mL impacta sobrevida livre de metástase (SLM) em pacientes com pGS > 7 ou TDPSA 12 m ou menos.<sup>3</sup>



O primeiro estudo a demonstrar o benefício em SLM da HT precoce em homens com RBQ (soma de Gleason patológico maior que 7 ou TDPSA de 12 meses ou menos).



Primeiro estudo a demonstrar benefício do tratamento precoce com hormônio-terapia, no desfecho de sobrevida livre de metástase em homens com RBQ (Gleason>7 ou TDPSA ≤12)

TPA: terapia de privação androgênica; SLM: sobrevida livre de metástase; PSA: antígeno prostático específico; RBQ: recidiva bioquímica

**Terapia de privação androgênica (TPA) intermitente demonstrou não-inferioridade na recidiva bioquímica (RBQ) quando comparado ao tratamento contínuo, podendo ser uma abordagem terapêutica com benefício para o paciente e sistema de saúde**

*Até então, nenhuma terapia aumentou a sobrevida global dos pacientes*

**The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE**

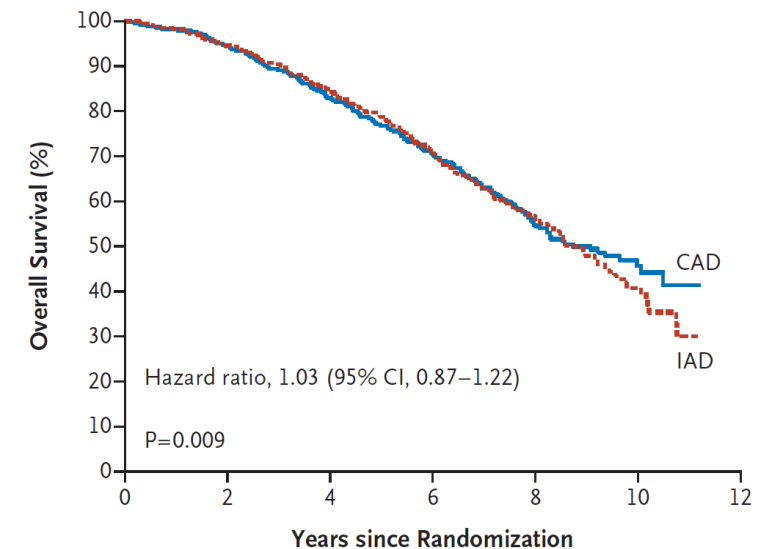
ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 6, 2012

VOL. 367 NO. 10

**Intermittent Androgen Suppression for Rising PSA Level  
after Radiotherapy**

Juanita M. Crook, M.D., Christopher J. O'Callaghan, D.V.M., Ph.D., Graeme Duncan, M.D., David P. Dearnaley, M.D.,  
Celestia S. Higano, M.D., Eric M. Horwitz, M.D., Eliot Frymire, M.A., Shawn Malone, M.D., Joseph Chin, M.D.,  
Abdenour Nabid, M.D., Pdraig Warde, M.B., Thomas Corbett, M.D., Steve Angyal, M.D.,  
S. Larry Goldenberg, M.D., Mary K. Gospodarowicz, M.D., Fred Saad, M.D., John P. Logue, M.R.C.P.,  
Emma Hall, Ph.D., Paul F. Schellhammer, M.D., Keyue Ding, Ph.D., and Laurence Klotz, M.D.



**No. at Risk**

CAD	696	652	561	319	125	35	0
IAD	690	651	571	327	140	34	0



Não houve diferenças significativas no desfecho de sobrevida global, porém houveram diferenças nas razões de mortalidade entre os grupos.





Revisão Sistemática incluiu 1 estudo e 3 publicações:  
***Dados de Sobrevida Global Final como dado adicional***

## EMBARC Trial

Freedland SJ et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med 2023;389:1453-1465

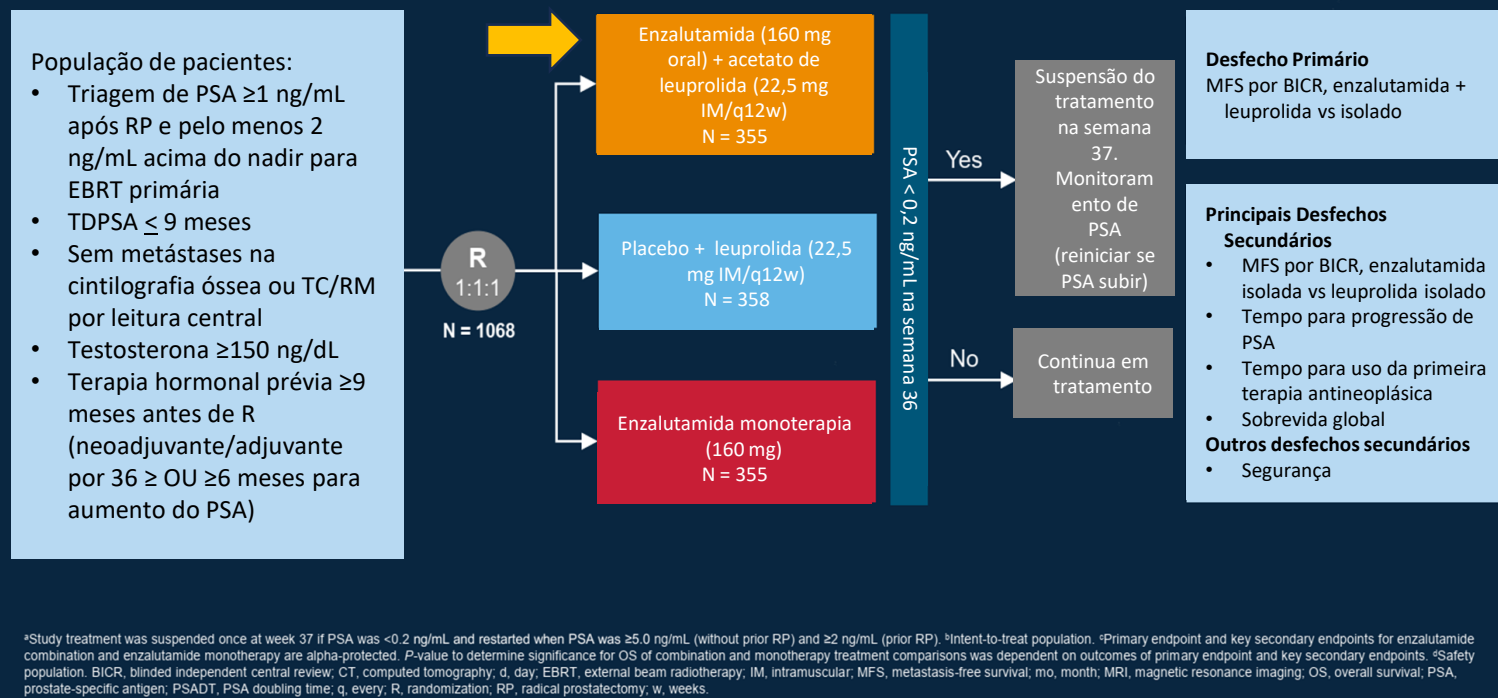
Freedland SJ et al. Enzalutamide and Quality of Life in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. NEJM Evid. 2023 Dec;2(12):EVIDoa2300251.



Shore ND et al. Improved Survival with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2025 Oct 19. Online Ahead of Print.

# ENZA é o primeiro novo agente hormonal (NAH) testado no cenário de CPSCnm com RBQ de alto risco, demonstrando superioridade à terapia de privação androgênica (TPA), em um estudo fase 3

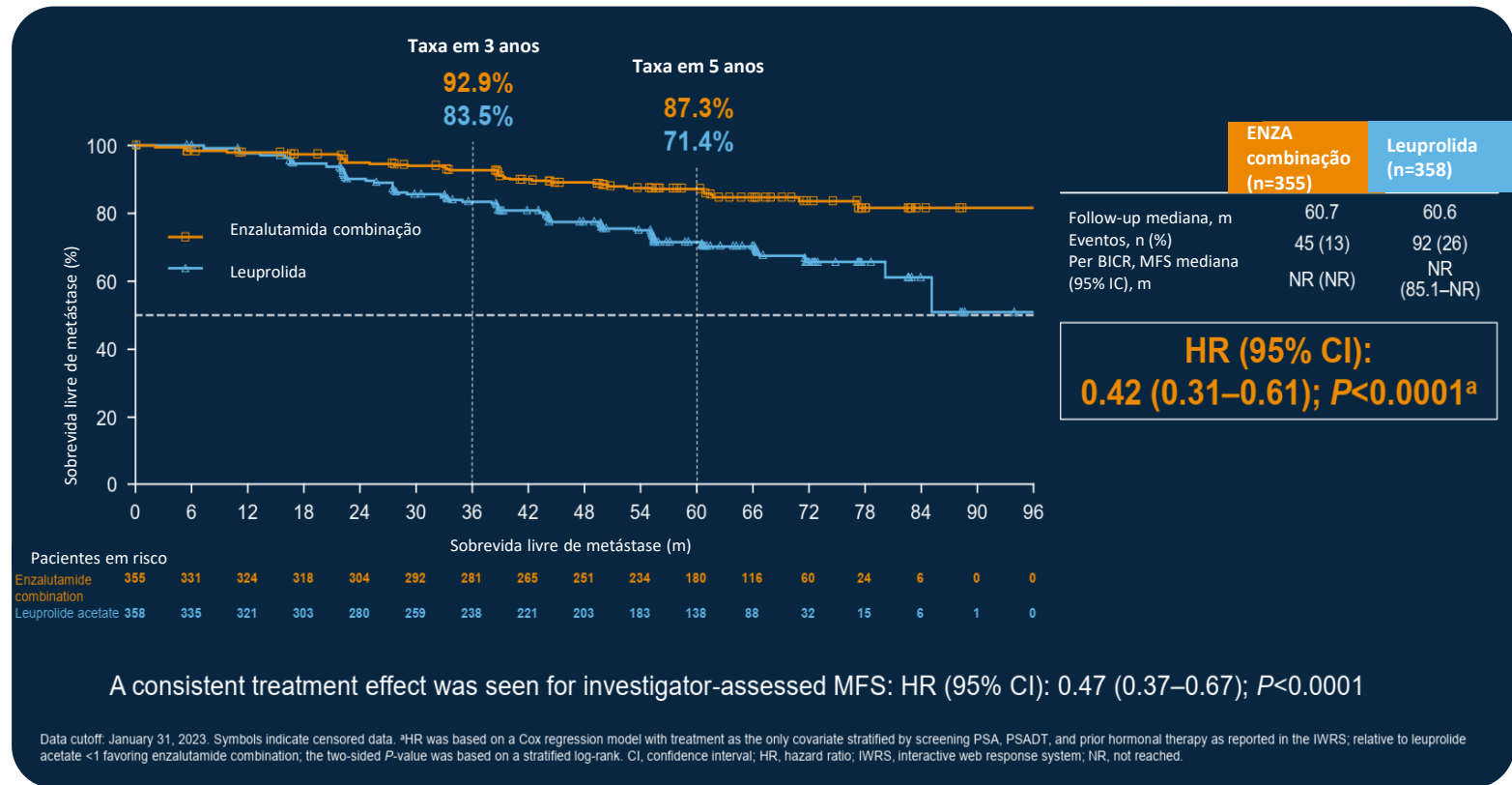
## Estudo clínico randomizado multicêntrico de fase III (EMBARC)



ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica; SLM: sobrevida livre de metástase; PSA: antígeno prostático específico; CPSCnm: câncer de próstata sensível à castração não metastático; RBQ: recidiva bioquímica; NAH: novo agente hormonal

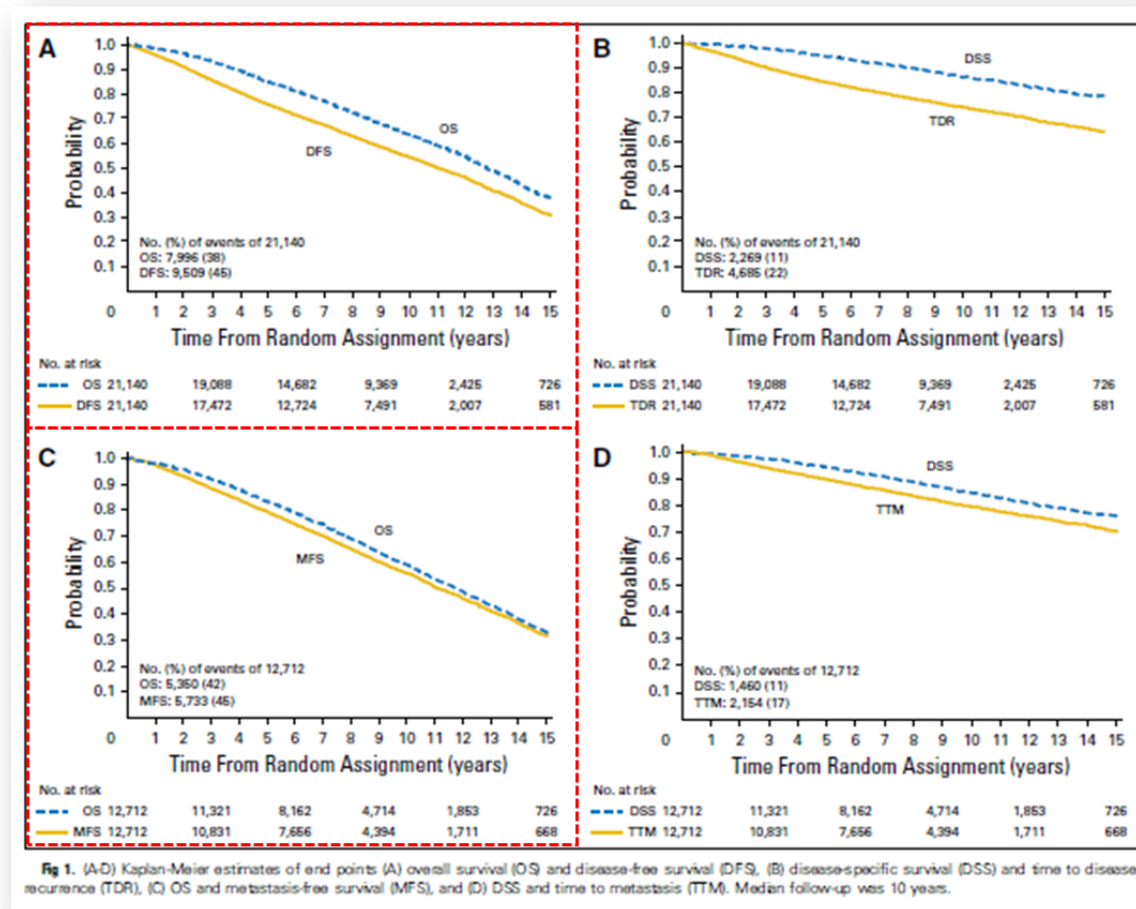
# ENZA + terapia de privação androgênica (TPA) é superior ao tratamento atual ao postergar o surgimento de metástases ou morte

ENZA + TPA diminui em **58%** o risco de metástase ou morte



ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica; SLM: sobrevida livre de metástase; PSA: antígeno prostático específico; CPSCnm: câncer de próstata sensível à castração não metastático; RBQ: recidiva bioquímica

# Sobrevida livre de metástase (SLM) é um desfecho substituto para sobrevida global (SG)



Análise de 28 estudos randomizados; 28.905 pacientes; acompanhamento mediano de 10 anos.

Avaliação da correlação ( $R^2 \geq 0.7$ ):

- Entre DFS/SLM e SG
- Efeitos do tratamento sobre o desfecho intermediário e SG

SLM é um forte substituto para a sobrevida global (SG) no câncer de próstata localizado.

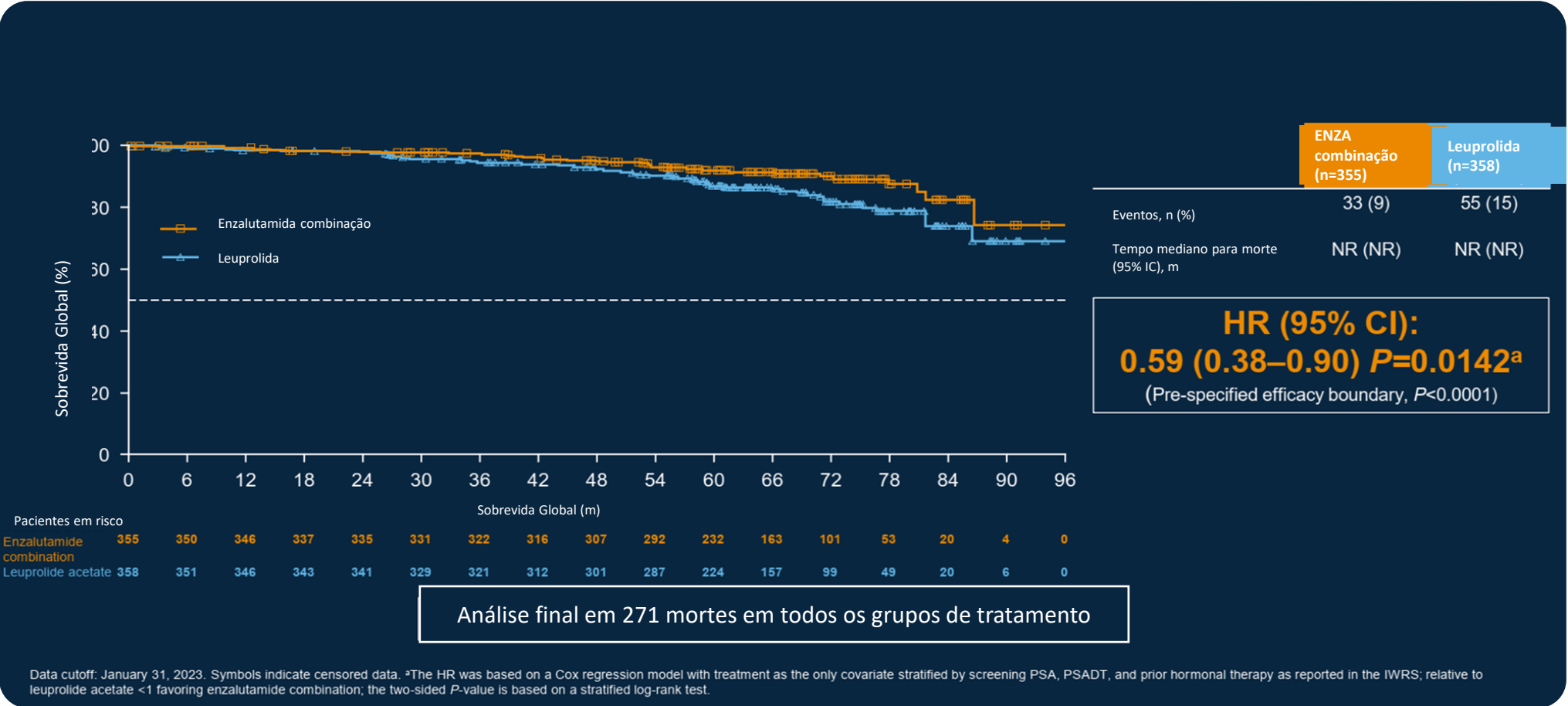
Vantagens da SLM sobre SG:

- Maior rapidez para conclusão de estudos;
- Capacidade de observação do nº de eventos necessários mais cedo

SLM = sobrevida livre de metástase; CaP = câncer de próstata; DFS = disease-free survival  
Xie W et al. J Clin Oncol. 2017 Sep 20;35(27):3097-3104.

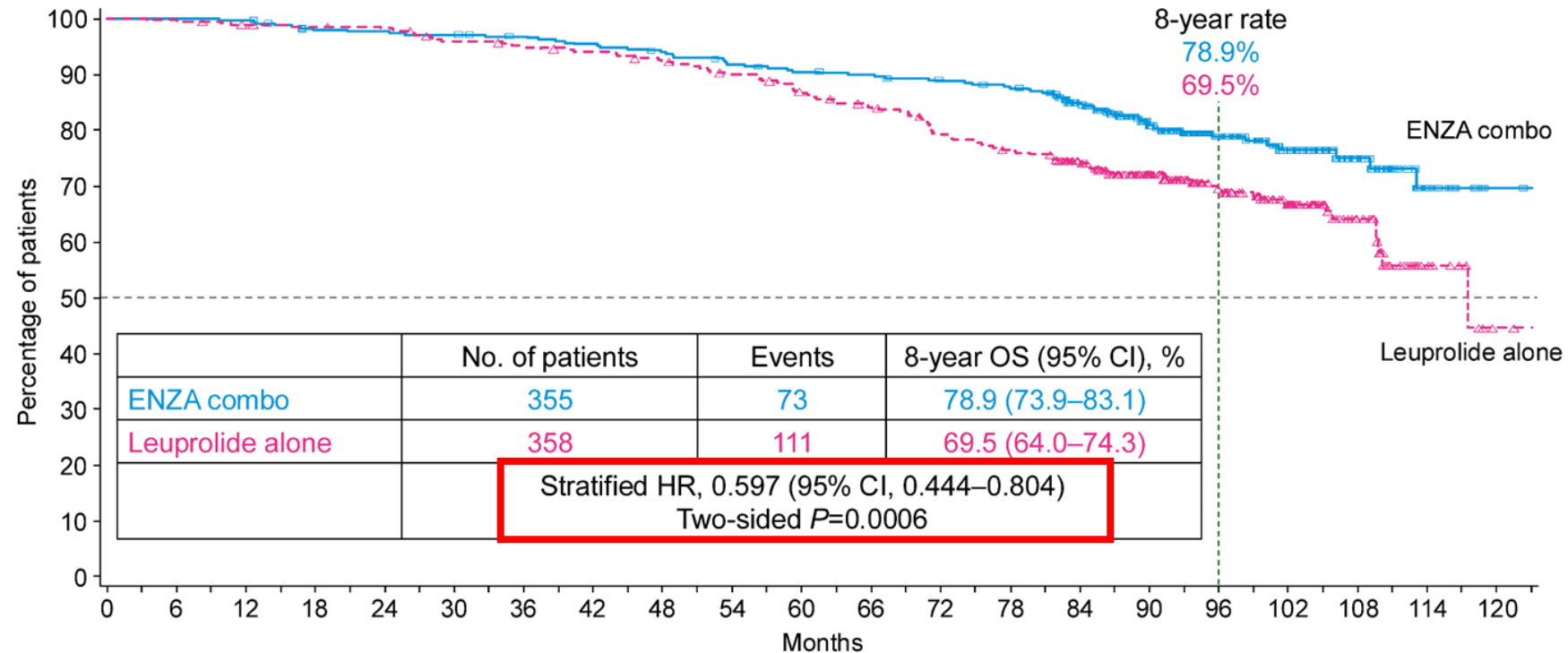
SLM: sobrevida livre de metástase; SG: sobrevida global; DFS: sobrevida livre de doença; CPSCnm: câncer de próstata sensível à castração não metastático; RBQ: recidiva bioquímica

Em 2023, ENZA + TPA esteve associada a uma redução do risco de morte de 41%



SLM: sobrevida livre de metástase; SG: sobrevida global;

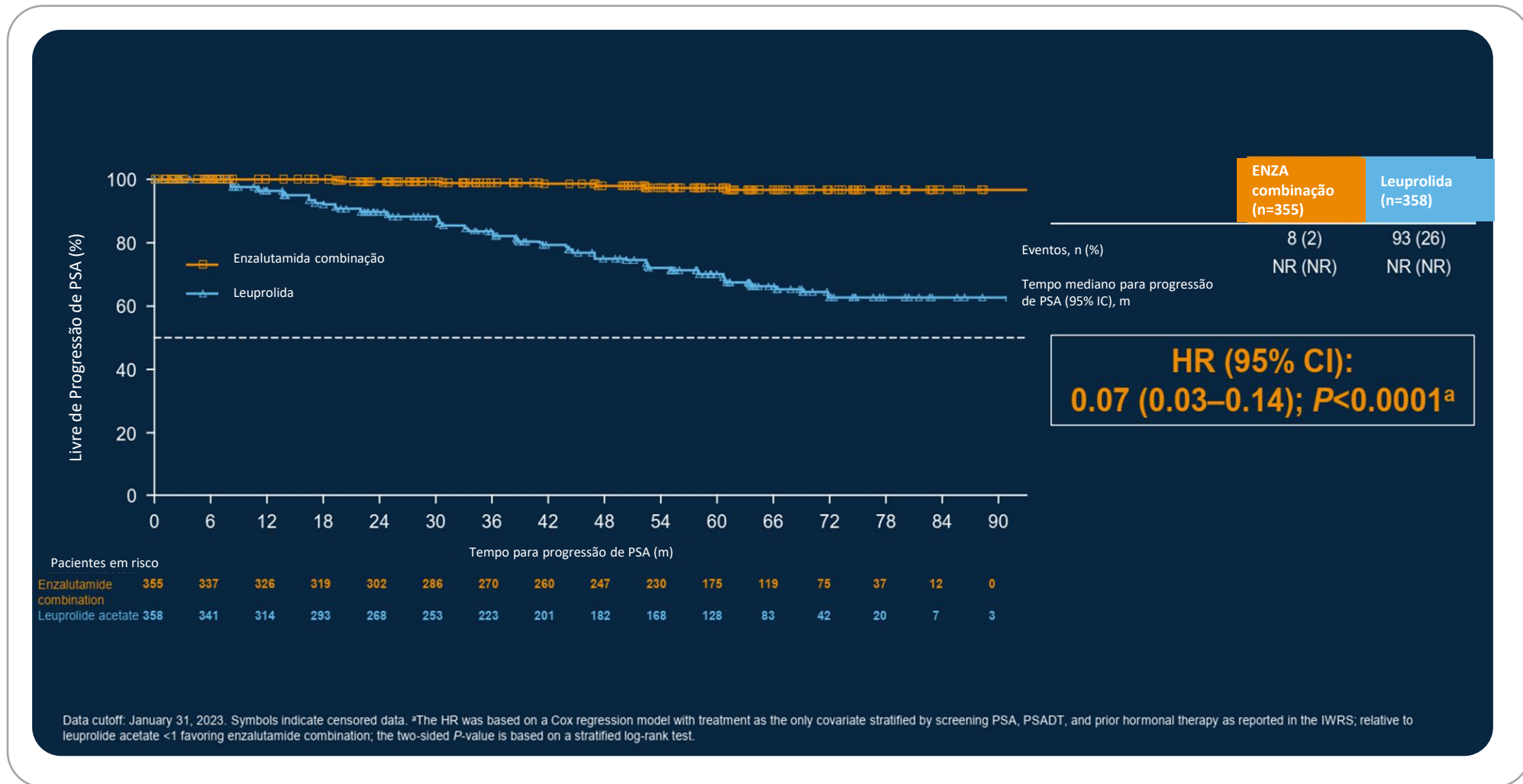
## Em 2025, após 8 anos de acompanhamento, ENZA+TPA reduziu o risco de morte em 40% (Dados de Sobrevida Global Final)



40.3%  
redução  
do risco  
de  
morte

SLM: sobrevida livre de metástase; SG: sobrevida global;

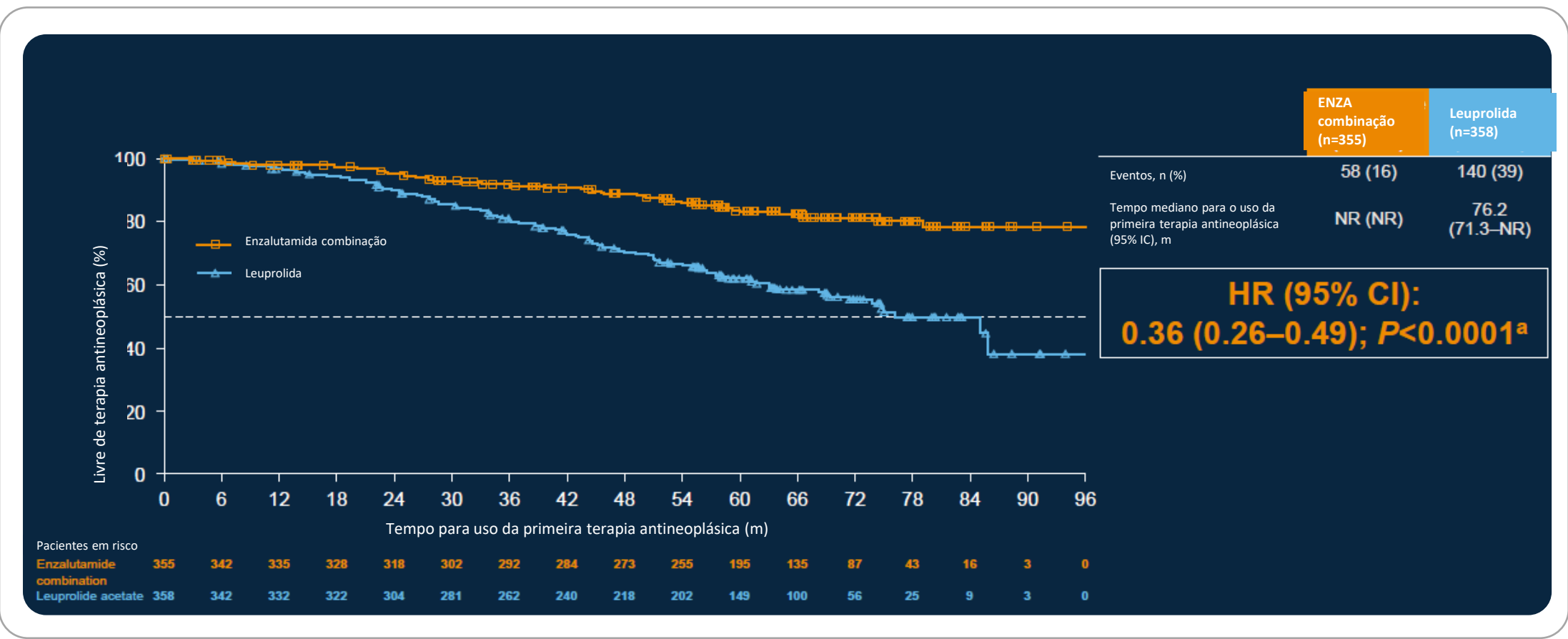
# ENZA + terapia de privação androgênica (TPA) é superior ao tratamento atual ao aumentar o tempo para progressão do PSA



TPA: terapia de privação androgênica; SLM: sobrevida livre de metástase; SG: sobrevida global; PSA: antígeno prostático específico

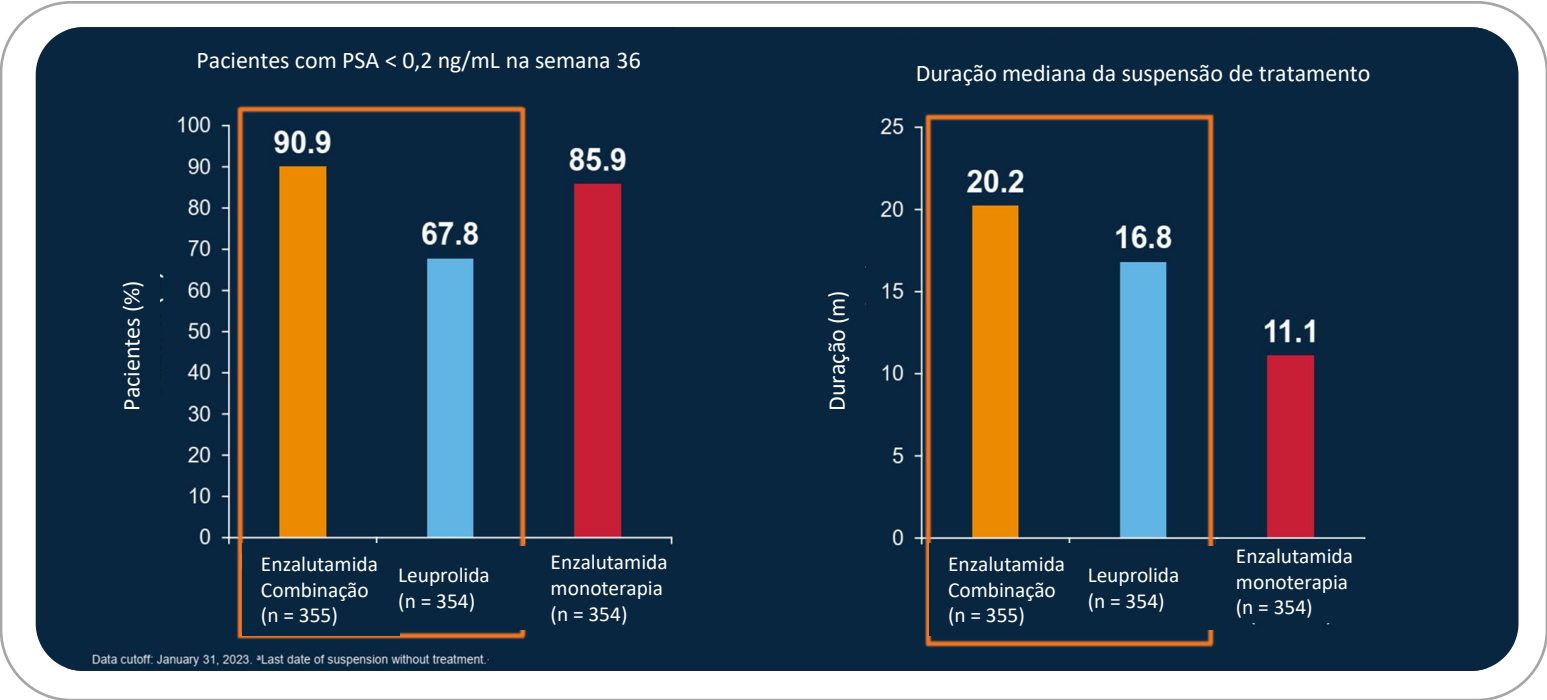


# ENZA + terapia de privação androgênica (TPA) prolonga o tempo para o uso da próxima terapia antineoplásica



ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica; SLM: sobrevida livre de metástase; SG: sobrevida global; PSA: antígeno prostático específico

# O benefício clínico de ENZA + terapia de privação androgênica (TPA) permitiu que um maior percentual de pacientes fizessem a suspensão de tratamento



Proporção de pacientes com suspensão de tratamento na semana 37 que tinham PSA indetectável ou permaneceram livres de tratamento após 2 anos de suspensão de tratamento

	Enza combinação (n=355)	Leuprolida (n=358)	Enza mono (n=355)
Pacientes com suspensão de tratamento, n(%)	321 (90.4)	240 (67.0)	304 (85.9)
Proporção com PSA indetectável† 2 anos após a suspensão do tratamento, n (%)	54 (16.8) P 0.009	23 (9.6)	14 (4.6)*
Proporção que permaneceu livre de tratamento 2 anos após a suspensão de tratamento, n (%)	111 (34.6) P 0.044	65 (27.1)	

ENZA: enzalutamida; TPA: terapia de privação androgênica; PSA: antígeno prostático específico

## O perfil de segurança do estudo EMBARK é consistente com a tolerabilidade aceitável de ENZA e um perfil de segurança estabelecido

Eventos, n (%)	Enzalutamida Combinação (n = 353)		Leuprolida (n = 354)		Enzalutamida monoterapia (n = 354)	
	Todos os graus	Grau ≥ 3	Todos os graus	Grau ≥ 3	Todos os graus	Grau ≥ 3
<b>Qualquer EA</b>	343 (97.2)	164 (46.5)	345 (97.5)	151 (42.7)	347 (98.0)	177 (50.0)
EA relacionada ao tratamento	305 (86.4)	62 (17.6)	283 (79.9)	31 (8.8)	312 (88.1)	57 (16.1)
EA grave	123 (34.8)	110 (31.2)	112 (31.6)	100 (28.2)	131 (37.0)	116 (32.8)
EA grave relacionado ao tratamento	26 (7.4)	22 (6.2)	8 (2.3)	7 (2.0)	17 (4.8)	17 (4.8)
EA que levou a redução de dose	25 (7.1)	11 (3.1)	16 (4.5)	5 (1.4)	56 (15.8)	14 (4.0)
EA que levou a descontinuação permanente	73 (20.7)	31 (8.8)	36 (10.2)	19 (5.4)	63 (17.8)	34 (9.6)
EA que levou à morte	6 (1.7) <sup>b</sup>	—	3 (0.8) <sup>b</sup>	—	8 (2.3) <sup>b</sup>	—

- A duração mediana do tratamento, excluindo a suspensão do tratamento, foi de 32,4 m (0,1 – 83,4 m) para a combinação com enzalutamida, 35,4 m (0,7 – 85,7 m) para leuprolida e 45,9 m (0,4 – 88,9 m) para monoterapia com enzalutamida.
- O evento adverso mais comum que levou à descontinuação do medicamento em estudo foi a fadiga (combinação de enzalutamida, 3,4% [n = 12]; leuprolida, 1,1% [n = 4]; monoterapia com enzalutamida, 2,3% [n = 8]).

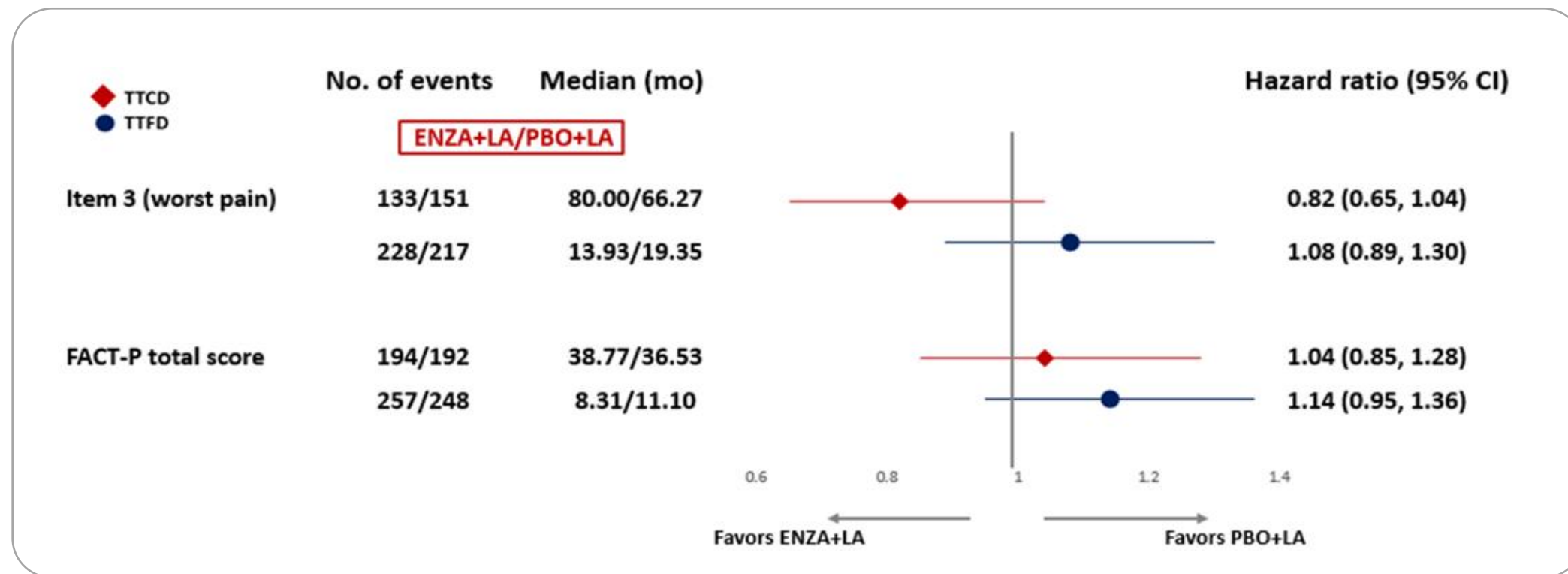
Data cutoff: January 31, 2023. \*Percentages may not total 100 because of rounding. Shown are AE that occurred from the time of first dose of study treatment through 30 days after permanent discontinuation. AE were graded according to the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03. <sup>b</sup>Grade 5 AE; none were considered treatment-related. AE, adverse event.

1. SJ Freedland et al. NEJM Evidence 2023 Oct 21; 10.1056/EVIDoa2300251;

2. SJ Freedland et al. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1453-1465;

ENZA: enzalutamida;

# ENZA + terapia de privação androgênica (TPA) é superior ao aumentar a sobrevida de metástase (SLM) em comparação com TPA sem afetar a qualidade de vida dos pacientes



Não houve diferença no tempo para a primeira deterioração clinicamente significativa e deterioração confirmada na pontuação total da Avaliação Funcional da Terapia do Câncer – Próstata (FACT-P)

Os médicos podem aproveitar as descobertas do EMBARK para discussões informadas com os pacientes, melhorando o processo de tomada de decisão compartilhada em relação às opções de tratamento

## Entidades que endossam o uso de ENZA+TPA na indicação proposta



American  
Urological  
Association



Canada's Drug and  
Health Technology Agency

Morgan TM, et al. Salvage therapy for prostate cancer: AUA/ASTRO/SUO guideline part II: treatment delivery for non-metastatic biochemical recurrence after primary radical prostatectomy. J Urol. 2024;211(4):518-525.

SBOC. [www.sbooc.com.br](http://www.sbooc.com.br)

CADTH. <https://www.cda-amc.ca/>

NCCN Brazil Edition. V4.2024. Acessado em 28 de Março de 2024: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate-brazil-adaptation.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate-brazil-adaptation.pdf)

Acessado em 25 de abril de 2024. EAU. [https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024\\_2024-04-09-132035\\_ypmy\\_2024-04-16-122605\\_lqpk.pdf](https://d56bochluxqnz.cloudfront.net/documents/full-guideline/EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG-Guidelines-on-Prostate-Cancer-2024_2024-04-09-132035_ypmy_2024-04-16-122605_lqpk.pdf)

# ÍNDICE DE PRIORIZAÇÃO DA SBOC (Exercício Baseado em SG Final)

Critérios Invariáveis (SUS e SS)					Critérios Variáveis (SUS e SS)							
1. Benefício Clínico				2. Lista da OMS		3. Necessidade clínica não atendida		4. Parâmetros de custo-efetividade			5. Impacto Orçamentário	
ESMO		ESMO (Conversão)	Força de Recomendação Diretrizes SBOC	NÃO	SIM	NÃO	SIM	Não atende	Parâmetro inexistente	Sim	Gera aumento do custo	Não gera aumento do custo
			Forte									
Cenário curativo	A	8	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	B	4	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	C	1	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
Cenário não curativo	5	8	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	4	6	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	3	5	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	2	2	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	1	1	0	0	1	0	3	0	1	2	0	2

**Índice de Priorização (12) Nível 1**  
“Medicamentos que apresentam forte impacto clínico, relevância sanitária expressiva e aderência ampla aos critérios do índice”

[1] Freedland SJ, de Almeida Luz M, et al; EMBARK Study. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. N Engl J Med. 2023 Oct 19;389(16):1453-1465. doi: 10.1056/NEJMoa2303974. Erratum in: N Engl J Med. 2025 Aug 21;393(8):832. doi: 10.1056/NEJMJx250003. PMID: 37851874.

[2] Dados sigilosos. Sobrevida Global do Estudo EMBARK a serem apresentados na ESMO 2025. Informações publicamente disponíveis por meio da COSAUDE e press release corporativo: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/xtandir-plus-leuprolide-significantly-improves-survival>

Índice de priorização de medicamentos da SBOC: <https://sboc.org.br/images/Indice-de-Priorizacao-de-Medicamentos-2025.pdf>

ESMO Value Framework (dados anteriores à SG final de EMBARK): <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-for-solid-tumours>

\* SLM com HR≤0,65 E ganho superior a 5 meses; sem toxicidade clínica significativa (sem taxa de eventos adversos fatais ≥ 2% (1,7% no braço enzalutamida + leuprorrelina), ausência de descontinuação prematura ≥ 10% ou hospitalização ≥ 10% (90% dos pacientes alcançaram holiday programado em 9 meses). Outros EAs como fadiga, mucosite, neurotoxicidade ou diarreia grau ≥ 3 em ≥ 10% da população não foram observados. (fadiga, com 3,4% no braço combinação). Caso há o reporte de benefício de sobrevida global como desfecho secundário, realizar upgrade de +1 ponto (alcançando 4, total), ao demonstrar platô na curva de SLM com melhora de ≥ 25% no desfecho em 3 anos ( o estudo demonstrou que em 5 anos houve melhora de 68% (HR=0,42, IC95% 0,3 a 0,61).



# Modelo econômico

Lucas Okumura, BPharm, MSc, FCCP  
Diretor de Economia da Saúde  
Astellas Farma Brasil



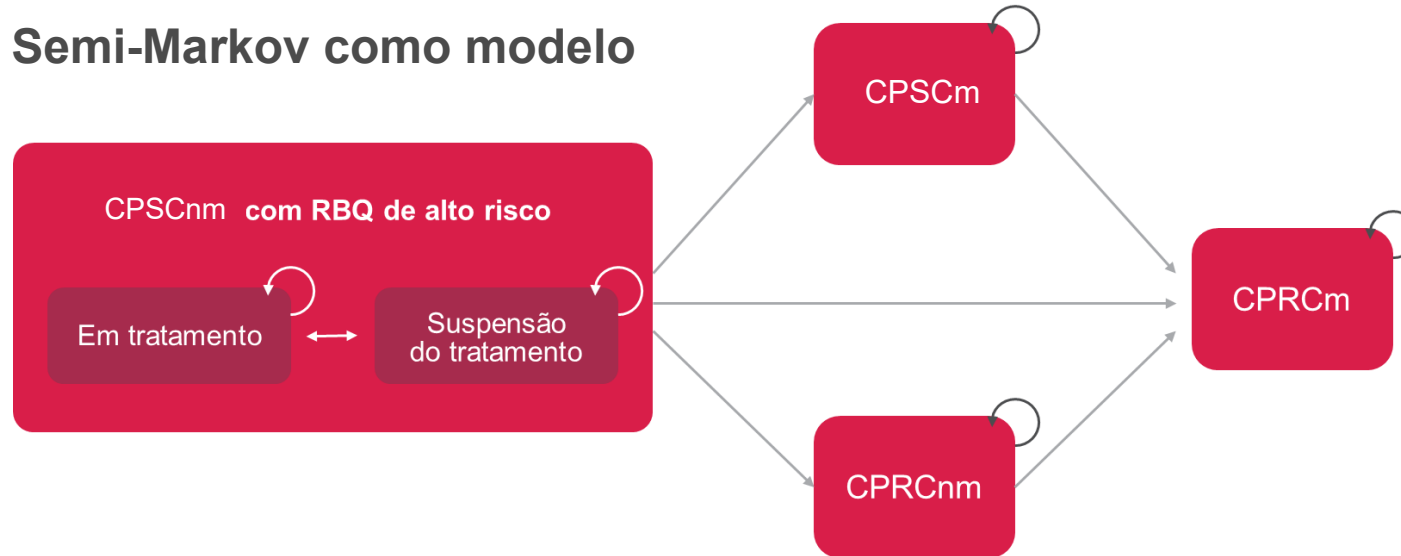
## Conflitos de interesse

De acordo com a Norma 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, declaro:

Sou funcionário da Astellas Farma Brasil.

# Enzalutamida promove melhor alocação de recursos no Sistema de Saúde ao aumentar a sobrevida global e prolongar a sobrevida sem metástases<sup>1,2,3</sup>

## Semi-Markov como modelo



### Progressão metastática resulta em:



- Diminuição da qualidade de vida<sup>2</sup>;
- Aumento de custos<sup>2</sup>.
- Relação custo-efetividade incremental > R\$ 300 mil/QALY e Impacto orçamentário em 5 anos, superior a R\$ 1 Bi <sup>4,5</sup>

**ENZA combinada  
TPA vs TPA monoterapia<sup>1</sup>**

### Sobrevida Livre de Metástase

- Melhora estatisticamente e clinicamente significativa na SLM
- **Risco de morte reduzido em 40% (HR: 0,597, p=0,0006)**
- **Risco de metástase ou morte reduzido em 58% (HR: 0,42, p<0,0001)**
- Acompanhamento mediano de 5 anos

1. Freedland, S.J. et al., N Engl J Med 2023;389:1453-65.  
2. Tangirala, K. et al., Am Health Drug Benefits. 2019;12(6):306-312  
3. Shore N et al. N Engl J Med. 2025 Oct 19. Online Ahead of Print.  
4. UAT 74. 13a RT COSAUDE.  
5. UAT 11. 3a RT COSAUDE.

# Parâmetros considerados para a avaliação de Custo-efetividade



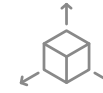
## População alvo

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



## Comparadores

TPA



## Perspectiva

Sistema de Saúde Suplementar



## Taxa de desconto

5% nos custos e efeitos



## Desfecho avaliado

Anos de vida ganho, QALY



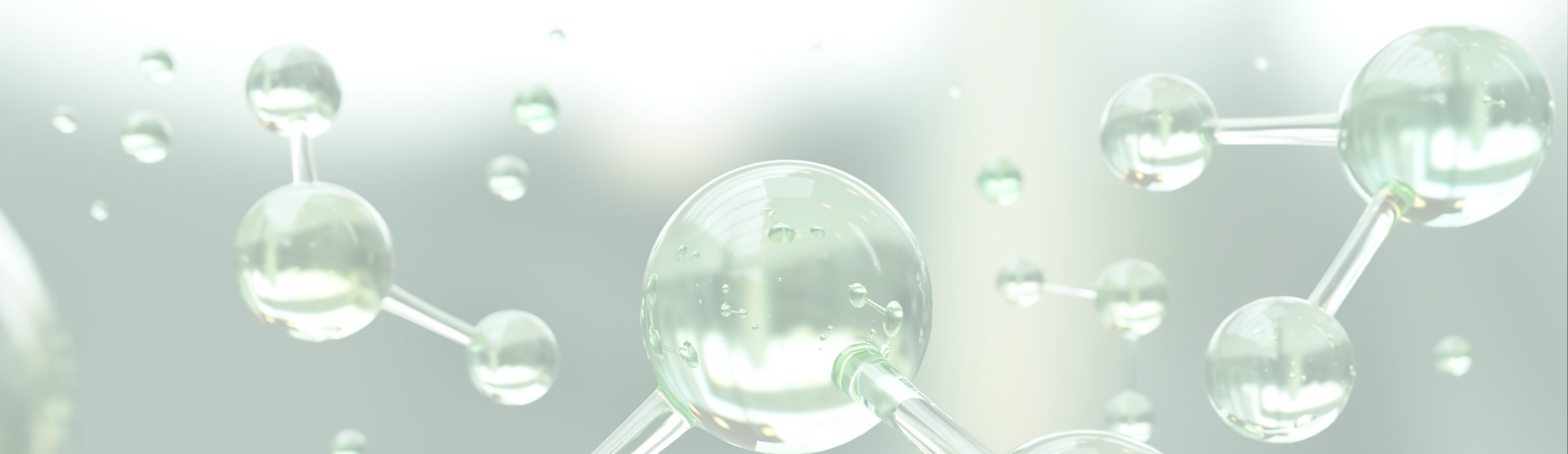
## Horizonte de análise

Até o final da vida (30 anos)



## Custos incluídos

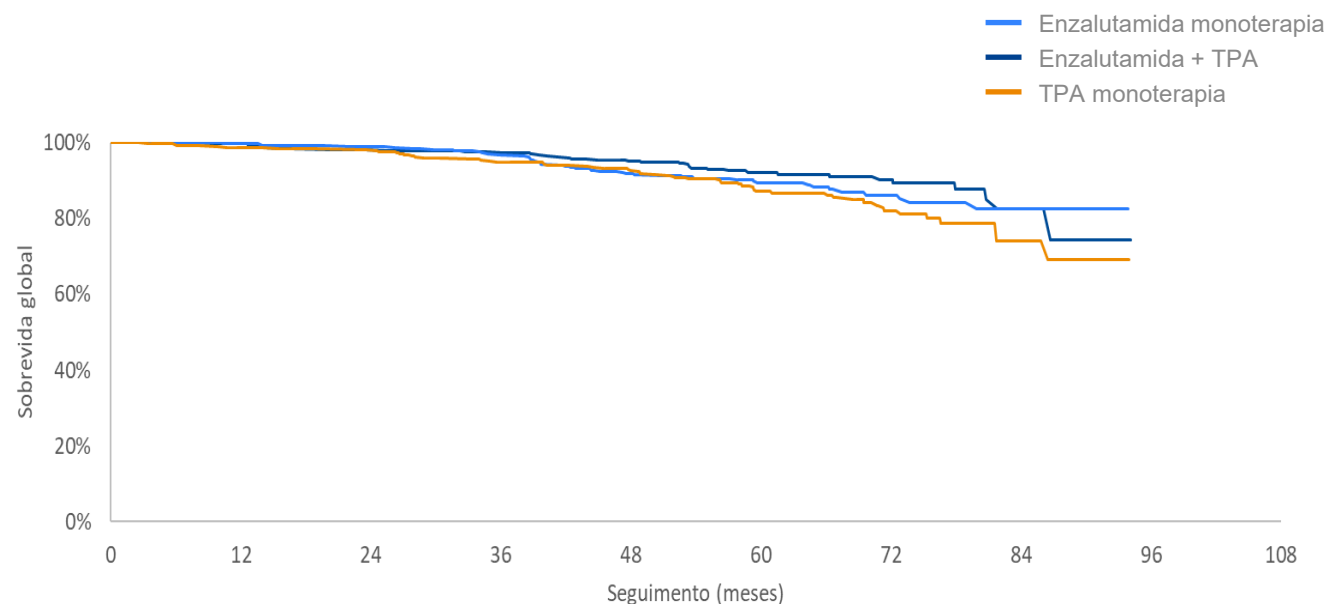
Os custos incluíram a aquisição de medicamentos, administração de medicamentos com necessidade de infusão, eventos adversos, custo de monitorização do tratamento com os medicamentos, e custos de monitorização relacionados ao estado de saúde.



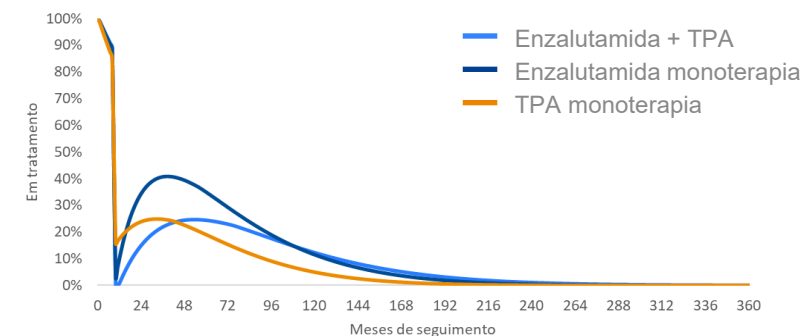
# Avaliação de Custo-efetividade

Os dados do estudo EMBARK possuem alta validade interna e foram modelados de acordo com métodos estatísticos suportados por diretrizes da ISPOR e Ministério da Saúde<sup>1,2</sup>

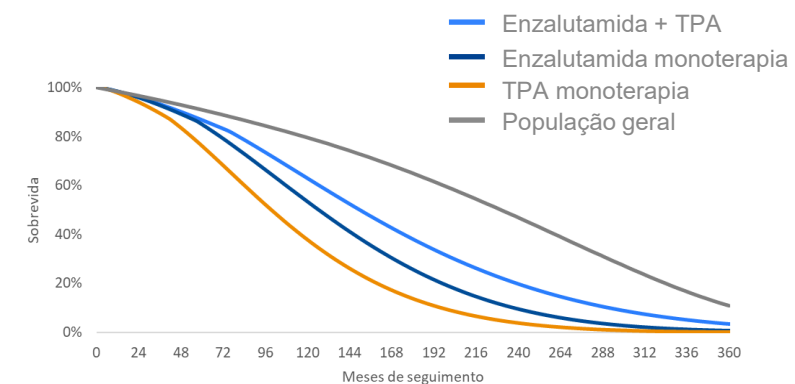
Curvas de Kaplan-Meier da sobrevida global observadas no estudo EMBARK



Dados dos pacientes em tratamento com ENZ+TPA, ENZ monoterapia e TPA no modelo Semi-Markov



Sobrevida no modelo Semi-Markov



1. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). Diretrizes Metodológicas: Diretriz de Avaliação Econômica. 2014.

2. Eddy DM et al. Value Health. 2012;15(6):843-50.

TPA: terapia de privação androgênica com leuprolide.

## Os dados de utilidade estão alinhados com diretrizes de Avaliação de Tecnologias em Saúde

Estado de Saúde	Utilidade	Fonte
CPSCnm com RBQ de alto risco (em tratamento)	0,8820	EMBARK [1]
CPSCnm com RBQ de alto risco (em suspensão de tratamento)	0,9080	EMBARK [1]
CPSCm	0,8165	ARCHES [2]
CPRCnm	0,8518	PROSPER CSR [3]
CPRCm	0,7055	Média de ARCHES e AFFIRM [2,4]
CPRCm – PD1*	0,7231	ARCHES [2]
CPRCm – PD2*	0,7055	Média de ARCHES e AFFIRM
CPRCm – PD3*	0,6880	AFFIRM [4]
Fim de vida	0,4566	ARCHES [2]



A qualidade de vida de cada estado de saúde foi calculada utilizando dados de utilidade do EuroQol-5D (EQ-5D) coletadas nos ensaios clínicos com enzalutamida.

CPSCnm: câncer de próstata sensível à castração não metastático; CPSCm: câncer de próstata sensível à castração metastático; CPRCnm: câncer de próstata resistente à castração não metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático;

1. Freedland SJ, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. New England Journal of Medicine 2023;389:1453–65.

2. Armstrong AJ, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. Journal of Clinical Oncology 2019;37:2974–86.

3. Sternberg CN, et al. Prospan: a Phase 3 Study of Enzalutamide in Non-Metastatic (M0) Castration-Resistant Prostate Cancer (Crpc) Patients. Annals of Oncology 2014;25:iv277.

4. Scher HI, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. New England Journal of Medicine 2012;367:1187–97.

**O modelo inclui desutilidades relacionadas a eventos adversos (EAs) em combinação com a duração dos EAs para contabilizar o impacto dos EAs na qualidade de vida**

Evento adverso	Desutilidade	Duração (dias)	Fonte
Anemia	0,1190	10,50	Swinburn et al. 2020 [25]
Fadiga	0,1310	91,25	Llloyd et al. 2006 [26], Nafees et al. 2008 [27], Swinburn et al. 2020 [25]
Hipertensão	0,1530	10,50	Swinburn et al. 2020 [25]
Infecção	0,897	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Leucopenia	0,0897	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Linfopenia	0,0897	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Neutropenia	0,0897	10,50	Nafees et al. 2008 [27]
Rash	0,0600	10,50	Nafees et al. 2008 [27]
Trombocitopenia	0,0600	10,50	Premissa de ser igual a neutropenia
Evento esquelético sintomático	0,0600	14,00	Matza et al. 2014 [28]



## Custo e utilização de recursos: via de administração, dose e custos totais dos medicamentos

Medicamento	Uso	Preço por mg	mg por dose	Doses por ano	Custo de aquisição	Custo de infusão
Enzalutamida	Oral	R\$ 3,14	160	365,25	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Leuprolida	Injetável	R\$ 197,36	22,5	4	R\$ 18.152	R\$ 390,00
Degarelix	Injetável	R\$ 7,18	80	13,04	R\$ 8.764	R\$ 1.271,85
Apalutamida	Oral	R\$ 2,10	240	365,25	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Darolutamida	Oral	R\$ 0,42	600	730,5	R\$ 183.734	R\$ 0,00
Abiraterona	Oral	R\$ 0,41	500	365,25	R\$ 150.850	R\$ 0,00
Carboplatina	Injetável	R\$ 5,05	462,06	17,39	R\$ 42.243	R\$ 1.695,80
Cisplatina	Injetável	R\$ 6,52	152,33	17,39	R\$ 18.971	R\$ 1.695,80
Cabazitaxel	Injetável	R\$ 440,12	40,62	17,39	R\$ 312.641	R\$ 1.695,80
Docetaxel	Injetável	R\$ 58,75	152,33	17,39	R\$ 157.343	R\$ 1.695,80
Rádio-223	Injetável	R\$ 27.299	1	17,39	R\$ 357.385	R\$ 1.695,80



Os custos unitários de aquisição foram extraídos da Lista da CMED de 2025<sup>1</sup>.

**Obs.: Apesar do Preço de Fábrica com 0% de impostos (PF 0%) ser aplicável conforme lei, para os medicamentos com isenção de impostos<sup>2</sup>, TODAS as análises foram realizadas considerando PF 18%, superestimando os custos reais, conforme critérios da ANS.**

1. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED): Listas de Preços de medicamentos 2025. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos> (accessed Jul, 2025).

2. Conselho Nacional de Política Fazendária (CONFAZ): Ministério da Fazenda. Convênio ICMS 162/94 2023. [https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162\\_94](https://www.confaz.fazenda.gov.br/legislacao/convenios/1994/CV162_94) (accessed April 13, 2023).

# O modelo de custo-utilidade evidenciou que Enzalutamida pode ser considerada alocação eficiente de recursos

## Principais resultados observados no modelo (com taxa de desconto aplicado)

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

AVG: Anos de vida ganho; QALY: anos de vida ajustados pela qualidade de vida; RCEI: razão de custo – efetividade incremental; RCUI: razão de custo utilidade incremental



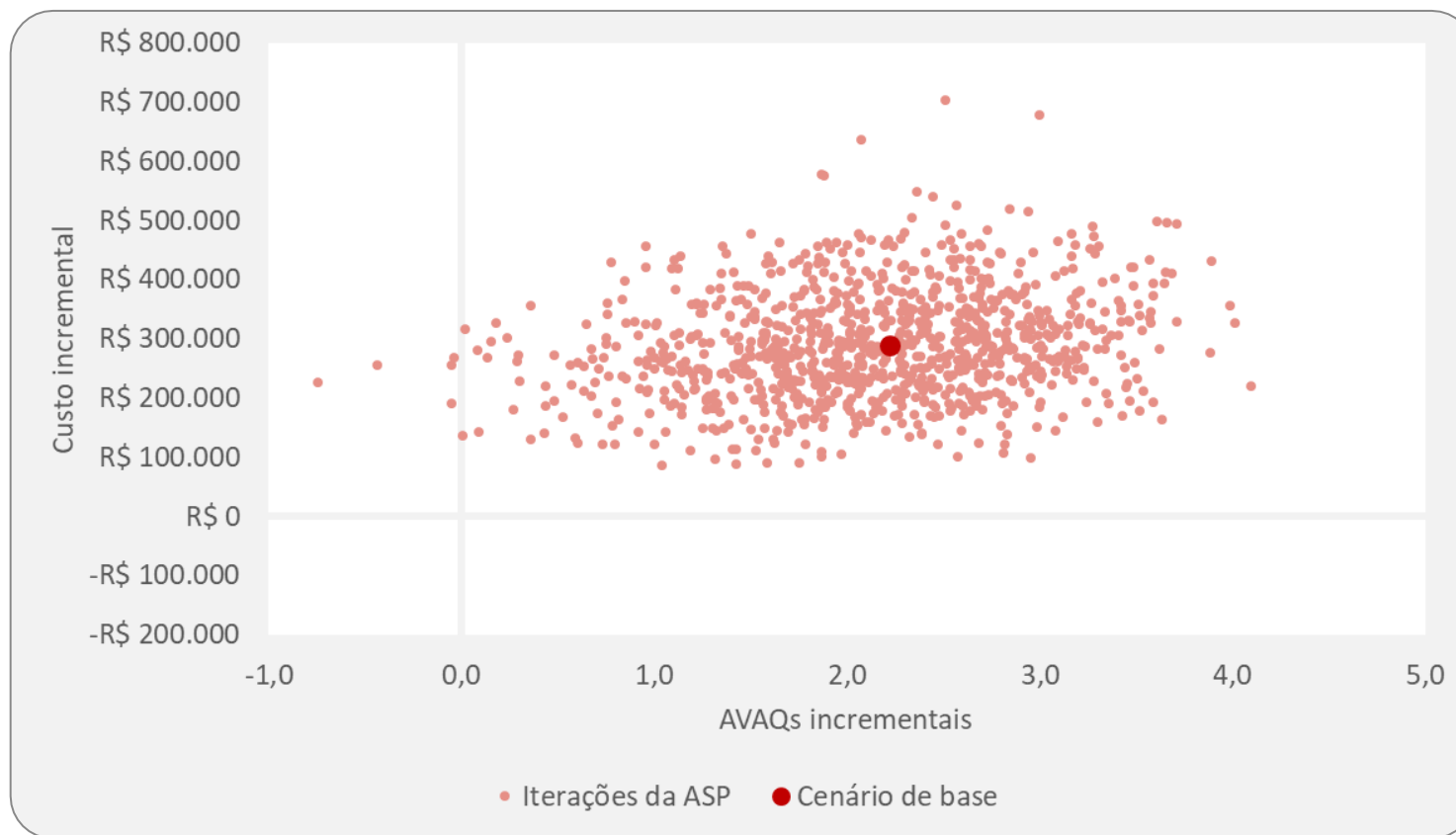
### Uso de NHTs em fase metastática incorre em:

- Diminuição da qualidade de vida<sup>1,2</sup>;
- Aumento de custos<sup>1</sup>.
- **Relação custo-efetividade incremental > R\$ 300 mil/QALY e Impacto orçamentário em 5 anos, superior a R\$ 1 Bi <sup>3,4</sup>**

1. Tangirala, K. et al., Am Health Drug Benefits. 2019;12(6):306-312  
2. Shore N et al. N Engl J Med. 2025 Oct 19. Online Ahead of Print.  
3. UAT 74. 13a RT COSAUDE.  
4. UAT 11. 3a RT COSAUDE.

# Análise de sensibilidade probabilística sugere que o modelo é robusto

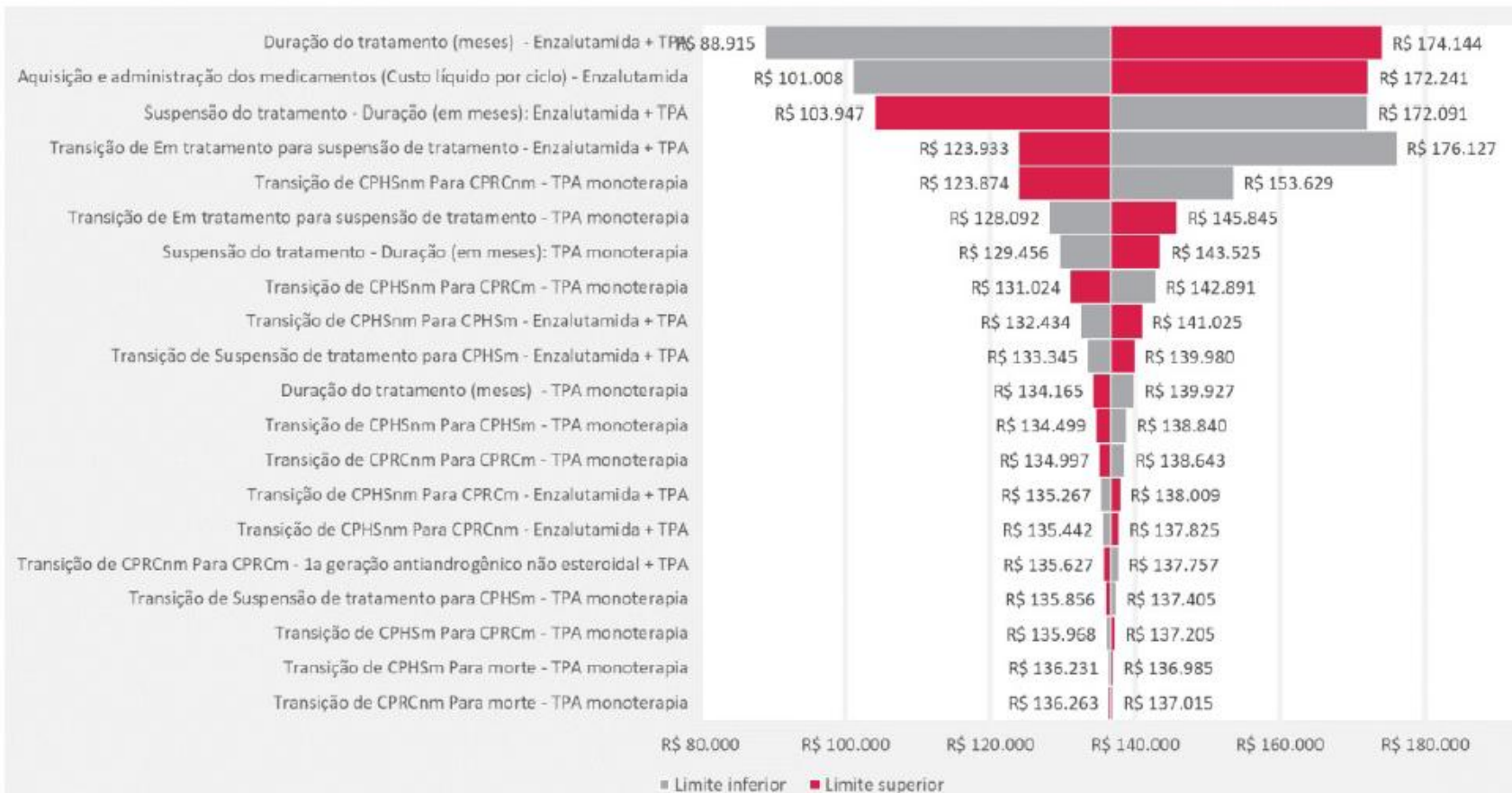
Plano de custo-efetividade resultante da análise de sensibilidade probabilística (ENZ+TPA vs TPA monoterapia)



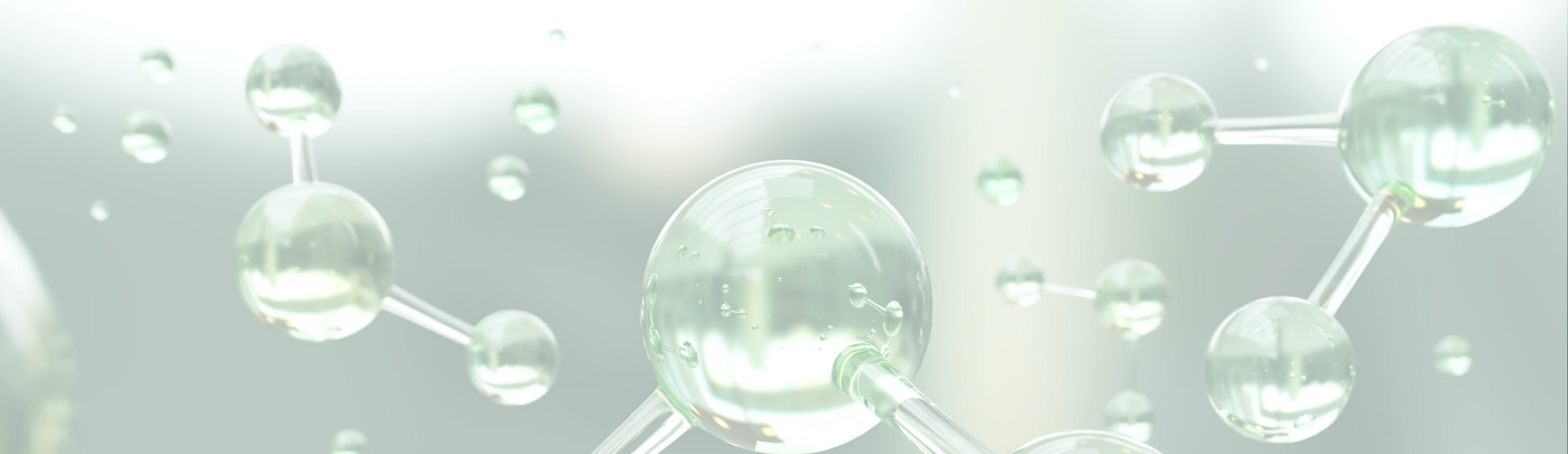
ASP: análise de sensibilidade probabilística; QALYs: anos de vida ajustados por qualidade.

# Análise de sensibilidade determinística sugere que a duração do tratamento e o custo de aquisição de enzalutamida são as variáveis mais impactantes no modelo

Gráfico em tornado resultante da análise de sensibilidade determinística

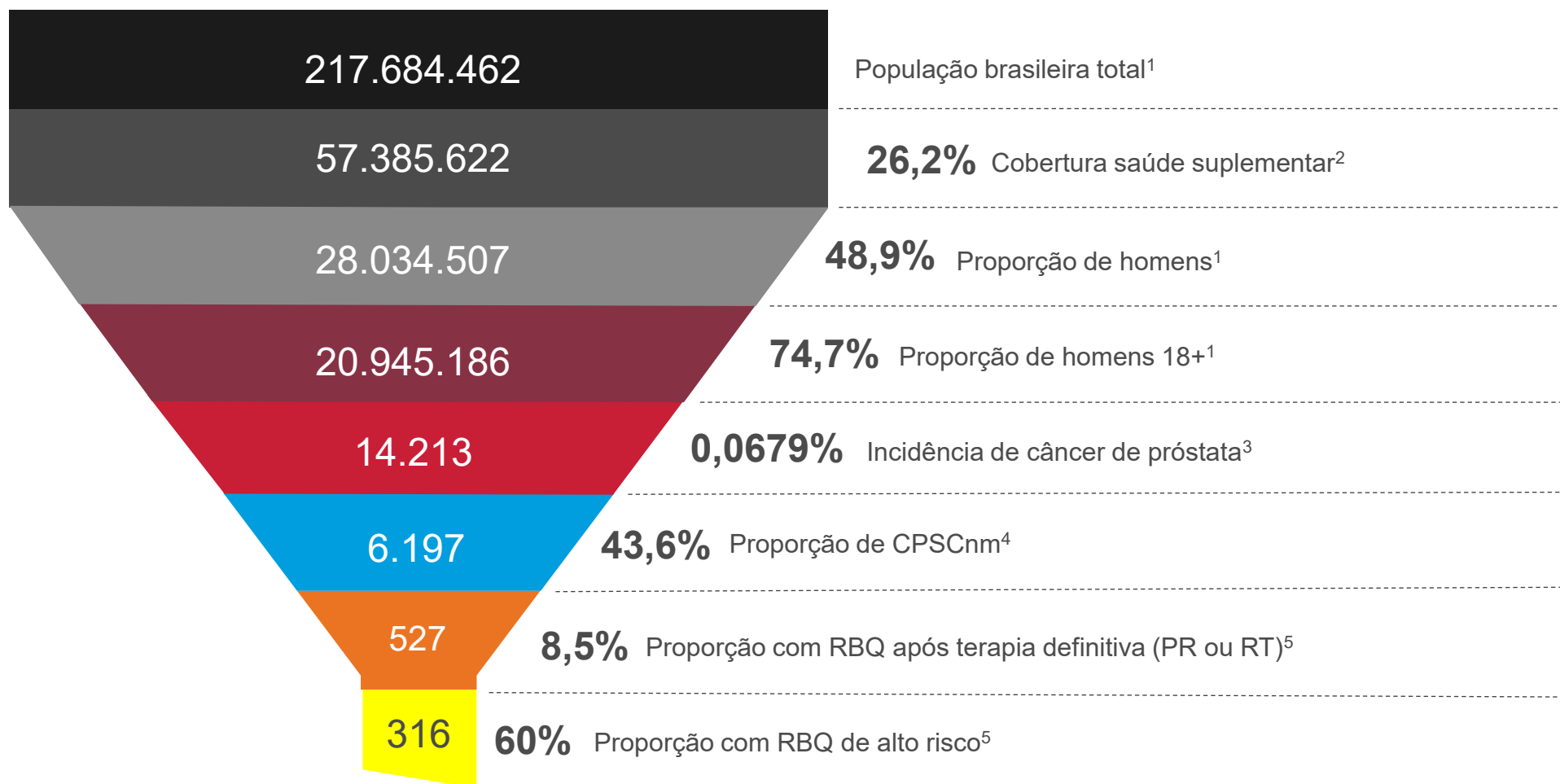


A interrupção do tratamento (treatment holiday) está associada aos resultados de custo-efetividade



# Avaliação de Impacto orçamentário

## Funil epidemiológico: 32 novos pacientes no primeiro ano (difusão de 10% ao ano)



1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira 2022. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> (accessed September 1, 2022).

2. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet 2024. [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet\\_cc.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def) (accessed January 21, 2024).

3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 n.d. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> (accessed February 6, 2023).

4. Braga SFM, Silva RP da, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. Revista Brasileira de Epidemiologia 2021;24.

5. 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.

# Validação do Funil Epidemiológico por Meio de Coorte de 17 mil Homens

217.684.462

População brasileira total<sup>1</sup>

57.385.622

**26,2%** Cobertura saúde suplementar<sup>2</sup>

28.034.507

**48,9%** Proporção de homens<sup>1</sup>

NA

**74,7%** ~~Proporção de homens 18+~~<sup>1</sup>

19.035

**0,0679%** Incidência de câncer de próstata<sup>3</sup>

8.299

**43,6%** Proporção de CPSCnm<sup>4</sup>

NA

**8,5%** ~~Proporção com RBQ após terapia definitiva (PR ou RT)~~<sup>5</sup>

829

**10%** Proporção com RBQ de alto risco<sup>5</sup>



European Urology Oncology

Volume 8, Issue 4, August 2025, Pages 1078-1086



Original Article

## Epidemiology of High-risk Biochemical Recurrence After Primary Prostate Cancer Treatment

Ugo Giovanni Falagario <sup>a b</sup> ✉, Francesco Pellegrino <sup>c d</sup>, Lars Björnebo <sup>e</sup>, Ahmad Abbadi <sup>e</sup>, Alberto Martini <sup>f</sup>, Alexander Valdman <sup>g</sup>, Vincenza Conteduca <sup>h</sup>, Giuseppe Carrieri <sup>b</sup>, Giorgio Gandaglia <sup>c d</sup>, Alberto Briganti <sup>c d</sup>, Francesco Montorsi <sup>c d</sup>, Thorgerdur Palsdottir <sup>e</sup>, Martin Eklund <sup>e</sup>, Tobias Nordström <sup>e i</sup>, Henrik Grönberg <sup>e</sup>, Markus Aly <sup>a</sup>, Ash Tewari <sup>j</sup>, Olof Akre <sup>a</sup>, Anna Lantz <sup>a e</sup>, Peter Wiklund <sup>a j</sup>

Em coorte de 17 mil homens<sup>6</sup> com CPSCnm que realizaram terapia definitiva, 10% tiveram RBQ de alto risco em 10 anos.

Portanto, 10% x 8299 = 829 pacientes elegíveis por ano.

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Projeção da População Brasileira 2022. <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/index.html> (accessed September 1, 2022).

2. Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS). ANS Tabnet 2024. [http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet\\_cc.def](http://www.ans.gov.br/anstabnet/cgi-bin/dh?dados/tabnet_cc.def) (accessed January 21, 2024).

3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Brasil: Estimativa de novos casos para o ano de 2023 n.d. <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil> (accessed February 6, 2023).

4. Braga SFM, Silva RP da, Guerra Junior AA, Cherchiglia ML. Prostate Cancer Survival and Mortality according to a 13-year retrospective cohort study in Brazil: Competing-Risk Analysis. Revista Brasileira de Epidemiologia 2021;24.

5. Luz M de A, Soler R, Gonçalmves SC. Perfil de Recidiva Bioquímica do Câncer de Próstata no Brasil Análise de Mundo Real. XIV Congresso Internacional de Uro-Oncologia 2023.

6. Falagario UG, et al. 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.



O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 144 milhões com taxa de incorporação mais rápida e R\$ 24 milhões com taxa de incorporação mais lenta (Funil 1, N=316)

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

Incorporação rápida (20% / ano) e lenta (5% / ano)



O impacto orçamentário foi estimado em R\$ 377 milhões com taxa de incorporação mais rápida e R\$ 64 milhões com taxa de incorporação mais lenta. (Funil 2, N=829)

Ano Após Incorporação	Sem Incorporação	Com Incorporação	Incorporação mais rápida	Incorporação mais lenta
Ano 1	R\$ 17.932.899	R\$ 28.999.763	R\$ 40.066.625	R\$ 23.466.331
Ano 2	R\$ 30.840.264	R\$ 53.188.211	R\$ 75.536.162	R\$ 39.230.434
Ano 3	R\$ 46.783.606	R\$ 82.197.755	R\$ 117.611.905	R\$ 58.869.183
Ano 4	R\$ 65.358.423	R\$ 116.357.111	R\$ 167.355.801	R\$ 81.949.542
Ano 5	R\$ 85.647.389	R\$ 154.994.109	R\$ 224.340.827	R\$ 107.492.322
Total	R\$ 246.562.580	R\$ 435.736.950	R\$ 624.911.320	R\$ 311.007.813
Impacto Orçamentário		R\$ 189.174.370	R\$ 378.348.740	R\$ 64.445.233

Incorporação rápida (20% / ano) e lenta (5% / ano)

Em análise de sensibilidade considerando uma população 50% maior (N=1250), o impacto orçamentário foi de **R\$ 577 milhões** com taxa de incorporação mais rápida e **R\$ 98 milhões** com taxa de incorporação mais lenta.

Ano Após Incorporação	Sem Incorporação	Com Incorporação	Incorporação mais rápida	Incorporação mais lenta
Ano 1	R\$ 27.378.472	R\$ 44.274.448	R\$ 61.170.420	R\$ 35.826.460
Ano 2	R\$ 47.084.372	R\$ 81.203.376	R\$ 115.322.384	R\$ 59.893.792
Ano 3	R\$ 71.425.352	R\$ 125.492.756	R\$ 179.560.160	R\$ 89.876.616
Ano 4	R\$ 99.783.852	R\$ 177.644.444	R\$ 255.505.040	R\$ 125.113.804
Ano 5	R\$ 130.759.372	R\$ 236.632.228	R\$ 342.505.080	R\$ 164.110.416
Total	R\$ 376.431.420	R\$ 665.247.252	R\$ 954.063.084	R\$ 474.821.088
Impacto Orçamentário		R\$ 288.815.832	R\$ 577.631.664	R\$ 98.389.668

Incorporação rápida (20% / ano) e lenta (5% / ano)



Uso de NHTs em fase metastática incorre em:

- Diminuição da qualidade de vida<sup>1,2</sup>;
- **Aumento de custos<sup>1</sup>.**
- Relação custo-efetividade incremental > R\$ 300 mil/QALY e **Impacto orçamentário em 5 anos, superior a R\$ 1 Bi <sup>3,4</sup>**

1. Tangirala, K. et al., Am Health Drug Benefits. 2019;12(6):306-312  
2. Shore N et al. N Engl J Med. 2025 Oct 19. Online Ahead of Print.  
3. UAT 74. 13a RT COSAUDE.  
4. UAT 11. 3a RT COSAUDE.



## Conclusões

# A Astellas Farma Brasil defende a incorporação de ENZA+TPA uma vez que as objeções clínicas e econômicas da UAT 143 de 2024 foram completamente endereçadas

ENZ+TPA reduz em **58%** no risco de **progressão de metástase ou morte\***

“Incerteza e viés devido à ausência de SG”

“SLM não se correlaciona com SG”

ENZ+TPA reduz em **40%** o risco de morte em seguimento de 8 anos. (Baixo de risco de viés a alto nível de certeza)

**Não Incorporação pelo NICE devido à falta de SG**

CADTH incorporou a indicação EMBARK, em proposta realizada por médicos (sem participação da indústria).

**EMBARK**

“Piora da Qualidade de Vida”

“Excessos de Eventos Adversos”

“Toxicidade”

ENZ+TPA não está associada à piora da qualidade de vida, conforme visto em análise estatística.

Não houve modificação do percentual de eventos adversos grau 3 ou 4 em seguimento de 8 anos.

**Análise econômica com significativa incerteza devido à falta de SG e desfechos imaturos**

**População subestimada do impacto orçamentário**

Análise econômica validada com dados de SG.

Impacto orçamentário menor que em terapias que iniciam em fase metastática (R\$ 1 bi / 5 anos).

População nichada e com benefício da interrupção programada.



**SBOC**

SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA  
CLÍNICA

# POPULAÇÃO DE PACIENTES COM CPSCnm COM RECIDIVA BIOQUÍMICA DE ALTO RISCO

**Roni de Carvalho Fernandes**  
Diretor da Escola Superior de Urologia  
Presidente Eleito – 2026/27 da SBU

**GESTÃO 2024/2025**



# Recidiva bioquímica: conceito



## Após Prostatectomia Radical

$\text{PSA} \geq 0,2 \text{ ng/ml}$

- Radicals-RT, GETUG-AFU 17 e SBOC: **PSA  $\geq 0,1 \text{ ng/m}$**
- Confirmado por 2º exame

\* Sem alterações em exames de imagens

## Após Radioterapia

$\text{PSA} \geq 2 \text{ ng/ml}$

Aumento do PSA acima do nadir

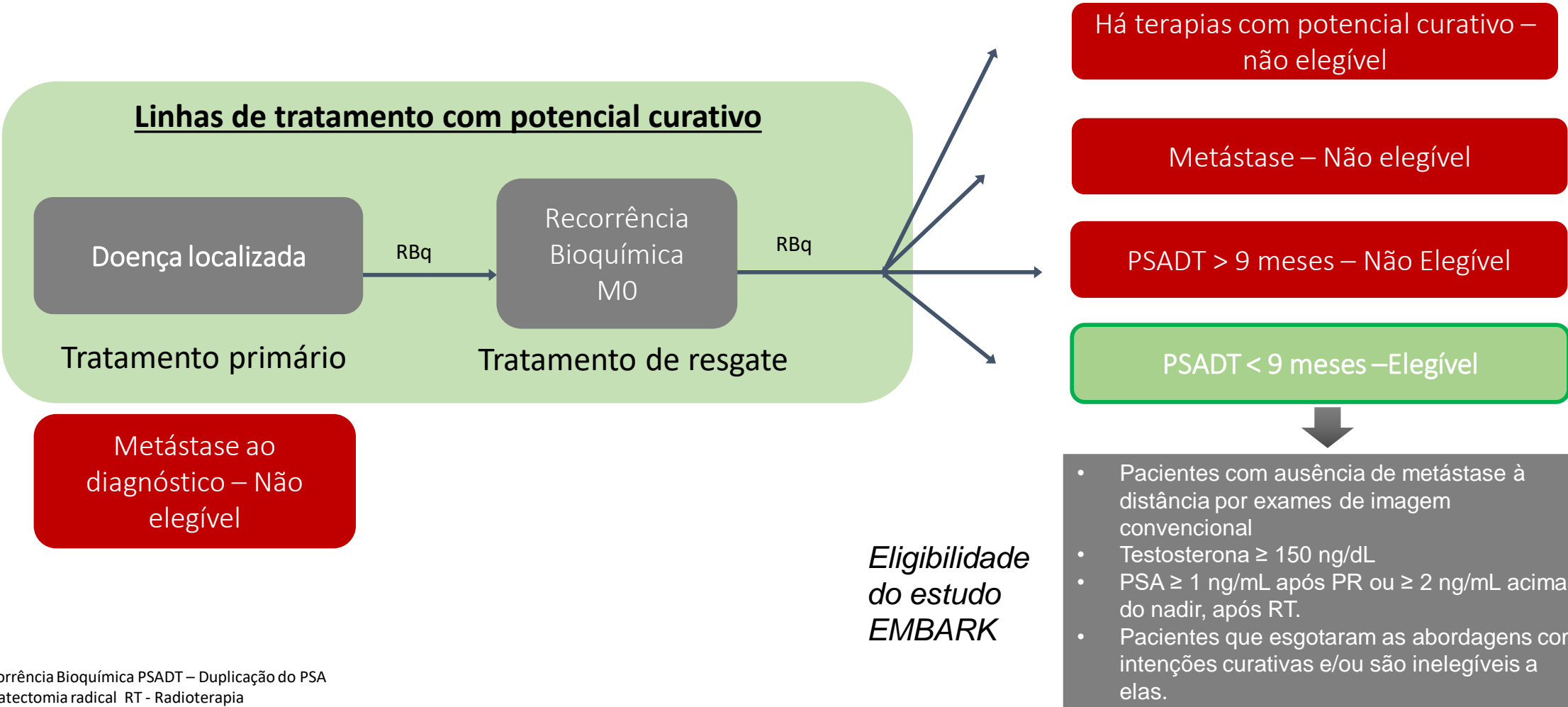
- Critérios de Phoenix
- A data da falha é definida no momento em que o aumento no PSA é observado



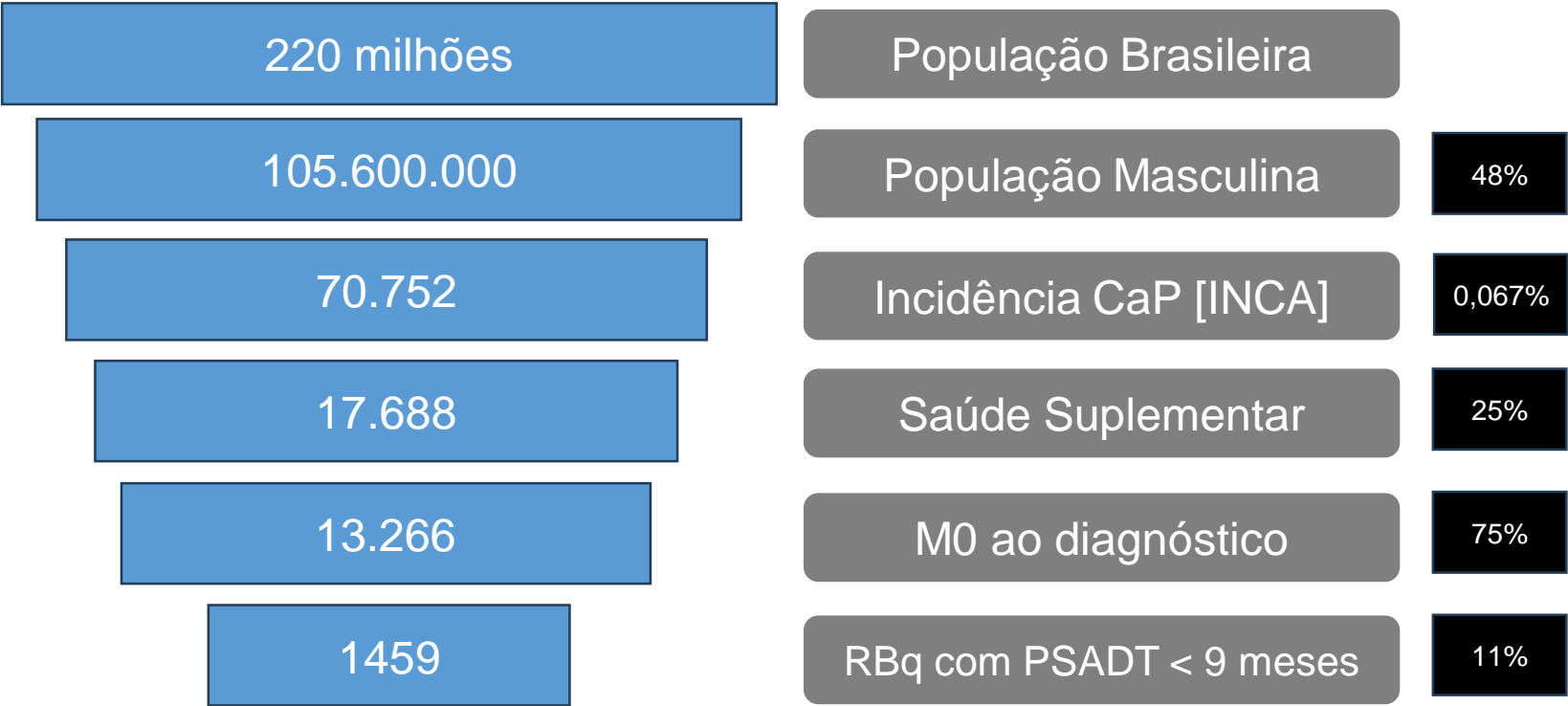
# Jornada do Paciente com CPSCnm: critério EMBARK trial



## Câncer de Próstata Sensível à Castração



# Estimativa de pacientes no cenário do CPSCnm com RBq de alto risco





# Estimativa de pacientes no cenário do CPSCnm com RBq de alto risco



## Epidemiology of High-risk Biochemical Recurrence After Primary Prostate Cancer Treatment

Ugo Giovanni Falagar<sup>a,b,c,\*</sup>, Francesco Pellegrino<sup>a,d</sup>, Lars Björnebo<sup>e</sup>, Ahmad Abbadi<sup>e</sup>, Alberto Martini<sup>f</sup>, Alexander Valdman<sup>g</sup>, Vincenzo Conteduca<sup>h</sup>, Giuseppe Carrieri<sup>h</sup>, Giorgio Gandaglia<sup>i,j</sup>, Alberto Briganti<sup>k,l</sup>, Francesco Montorsi<sup>k,l</sup>, Thorgerdur Palsdottir<sup>m</sup>, Martin Eklund<sup>n</sup>, Tobias Nordström<sup>o</sup>, Henrik Grönberg<sup>p</sup>, Markus Aly<sup>q</sup>, Ash Tewari<sup>r</sup>, Olof Akre<sup>s</sup>, Anna Lantz<sup>t,u</sup>, Peter Wiklund<sup>v,w</sup>

- Coorte populacional com 17.753 pacientes
- Estocolmo de 2003 a 2021
- Follow up: 88 meses

### Parâmetros utilizados Recidiva bioquímica

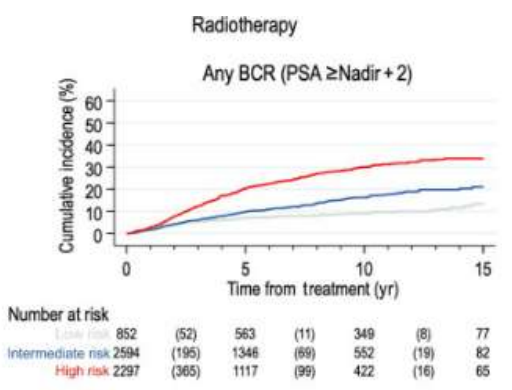
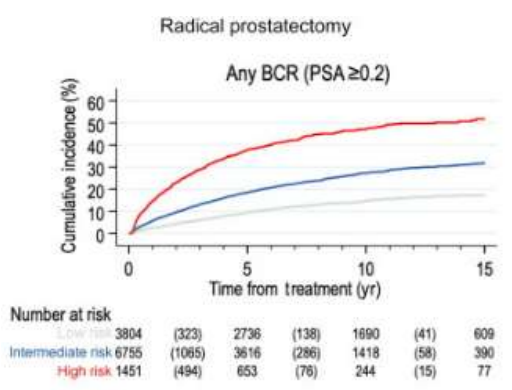
• PSA  $\geq 0,2$  ou PSA  $\geq$  nadir + 2

### Recidiva bioquímica de alto risco

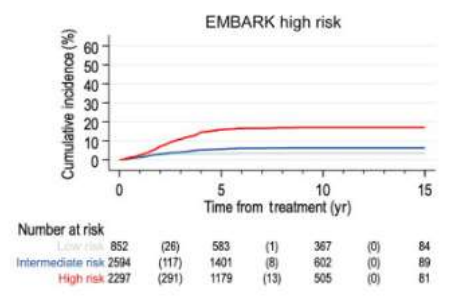
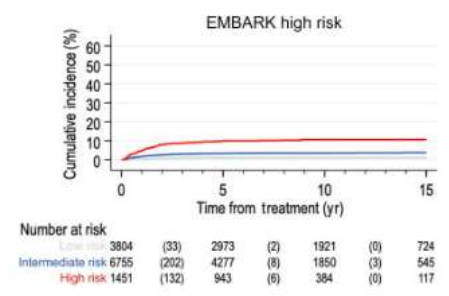
- EAU: tempo de duplicação do PSA  $\leq 1$  ano ou ISUP 4-5 após PR; tempo para RBAR  $\leq 18$  meses ou ISUP 4-5 após RT
- OU
- EMBARK: PSAdt  $\leq 9$  meses e PSA  $> 1$  ng/ml após PR ou PSA  $\geq$  nadir + 2 ng/ml após RT).

## Incidências cumulativas em 10 anos

- 25% apresentou RB pós prostatectomia
- 20% apresentou RB pós radioterapia



- 4% apresentou RB de alto risco pós prostatectomia (EMBARK)
- 10% apresentou RB de alto risco pós radioterapia (EMBARK)



# O tratamento do CPSCnm com RBq de alto risco permite: suspensão de tratamento, atraso da metástase e ganho de SG.

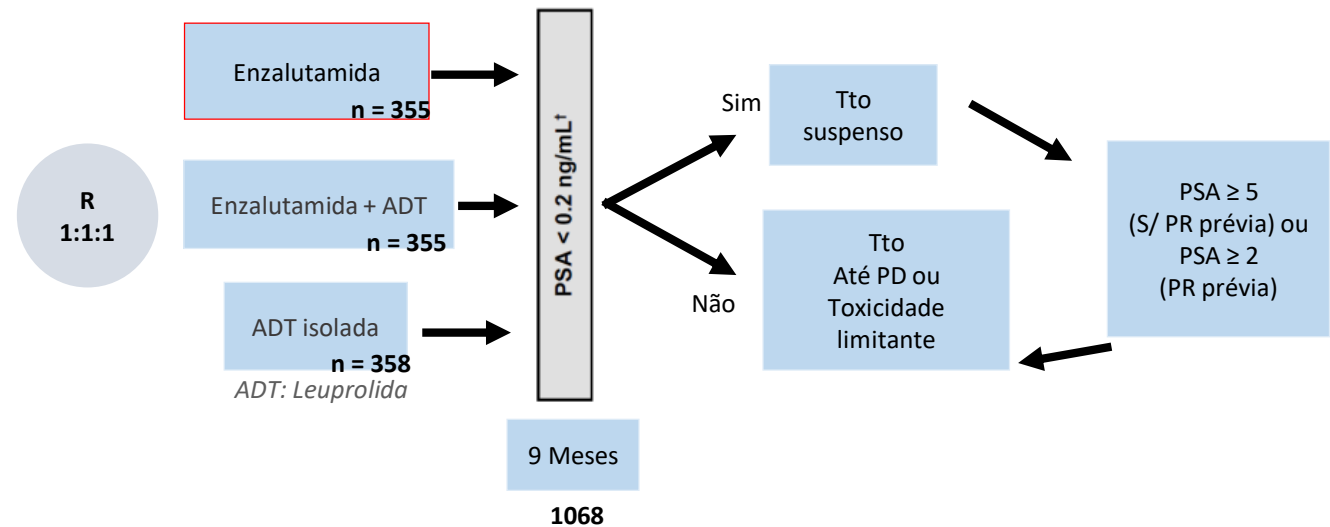


## Intensificação do tratamento na Recorrência bioquímica – EMBARK

- Recorrência bioquímica de alto risco**
- PSAdt ≤ 9m
  - PSA ≥ 2,0 do nadir (pós-RDT)
  - PSA ≥ 1,0 (após PR)
  - Com ou sem Rdt adjuvante
  - Sem MTX (convencional)

- Exclusão:**
- Considerados pelo investigador como candidatos à radioterapia de resgate pós PR

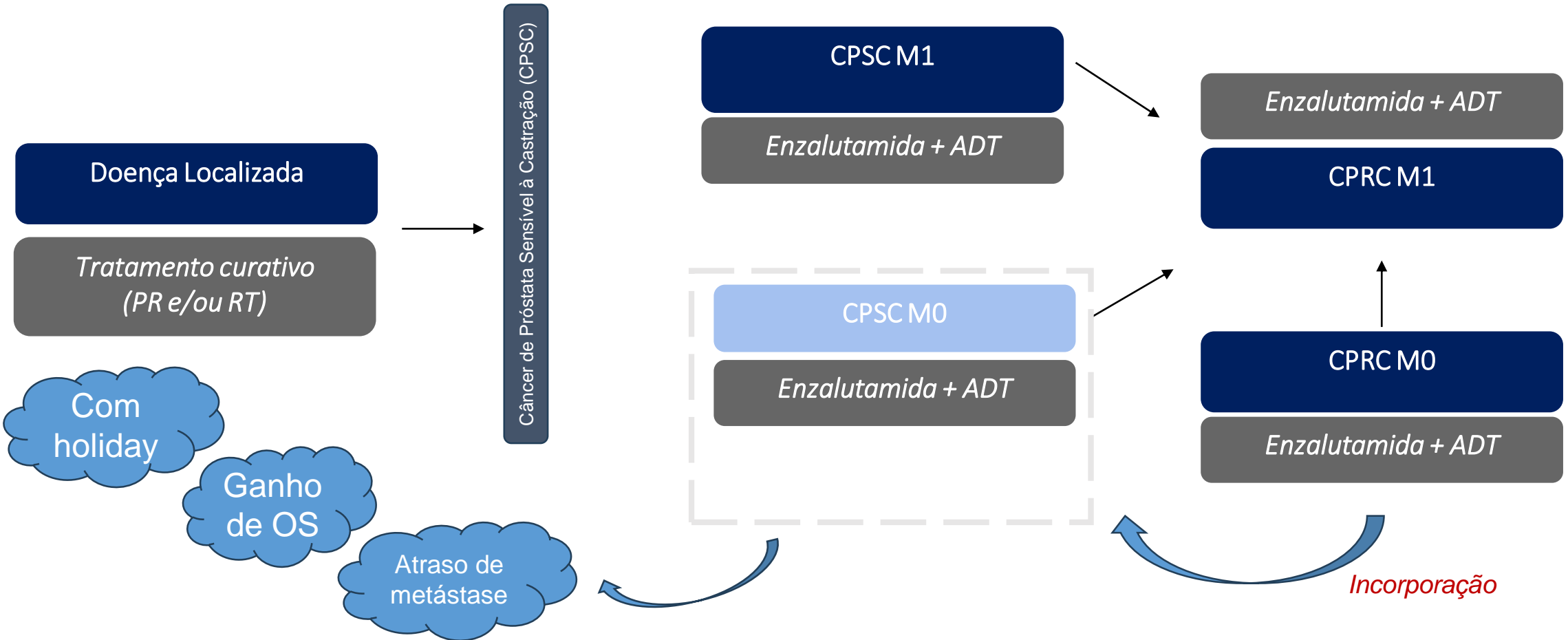
- Desfechos:**
- 1°:  
SLM Enza + ADT vs ADT isolada
- 2°:  
SLM Enza isolada vs ADT isolada  
SG Enza (com ou sem ADT) vs ADT  
Tempo para progressão de PSA  
Tempo para troca de tratamento  
Sobrevida global  
Segurança



O tratamento do CPSCnm com RBq de alto risco permite: suspensão de tratamento, atraso da metástase e ganho de SG.



Progressão da doença: CPSC



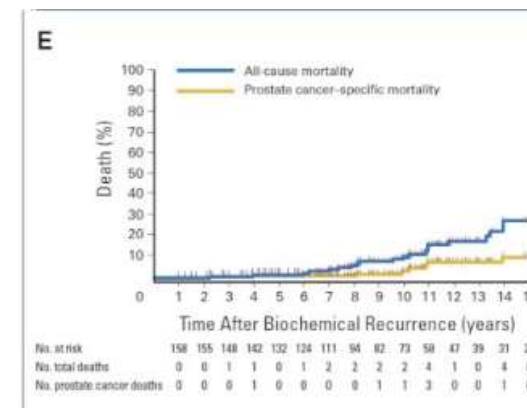
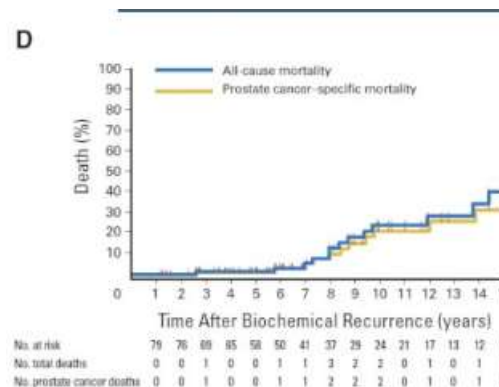
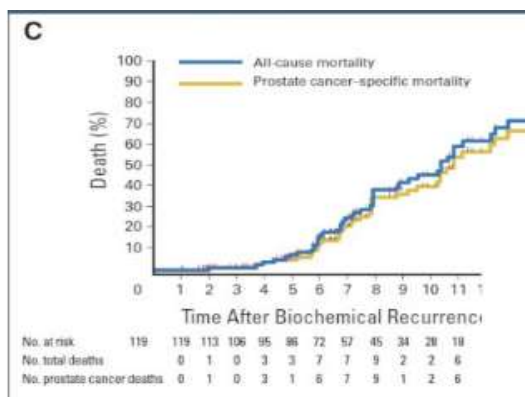
# Cenário dos pacientes com CPSCnm

SBOC

SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA  
CLÍNICA



- Pacientes com PSADT < 9 meses apresentam risco aumentado para progressão metastática e mortalidade câncer-específica



- Necessidade não atendida, antes do estudo EMBARK:

## Uso da ADT

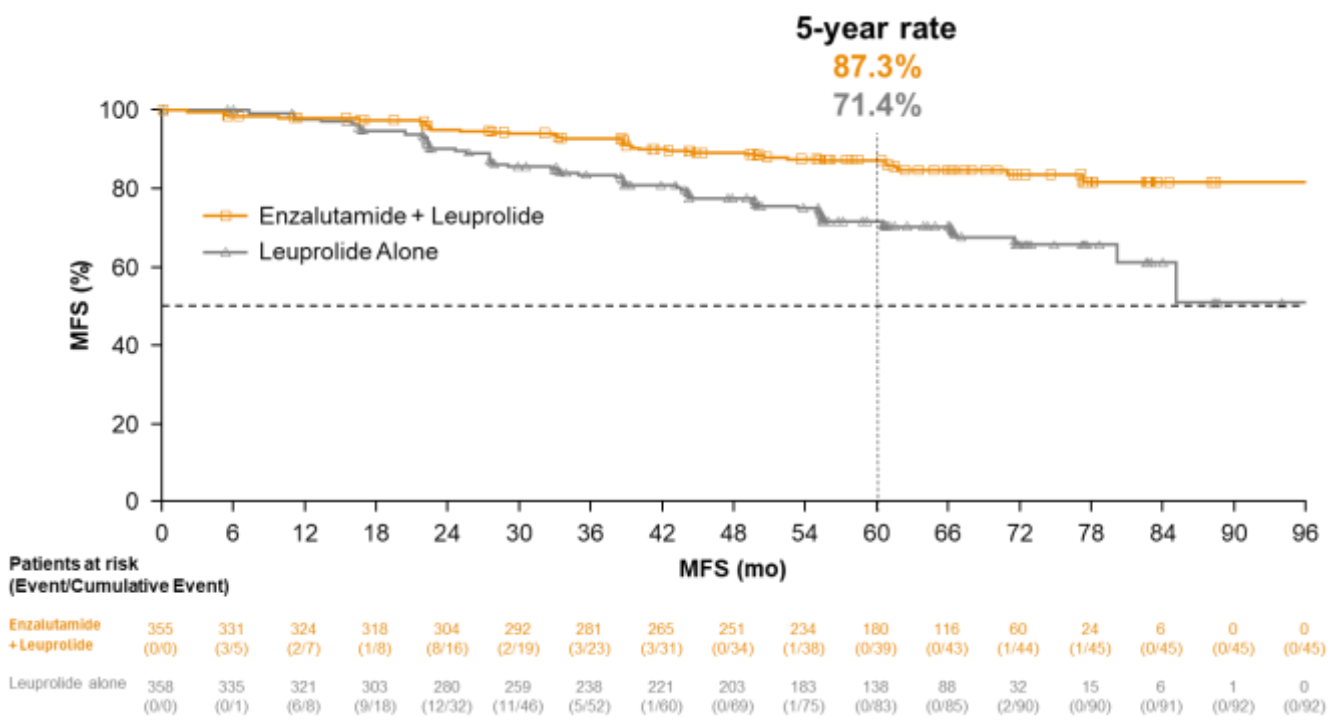
- Ausência de controle efetivo de doença
- Progressão para relativamente precoce para o cenário de resistência à castração

## Sem uso da ADT

- Aguardar o surgimento da metástase para tratar
- Evolução biológica indesejada
- Potencial aumento de custos e complexidades no futuro



# 1. Redução no risco de metástase ou morte de 58%



	Enzalutamida + Leuprolida (n=355)	Leuprolida (n=358)
Progressão radiográfica ou morte, n (%)	45 (12.7)	92 (25.7)
Mediana de acompanhamento	60.7 meses	

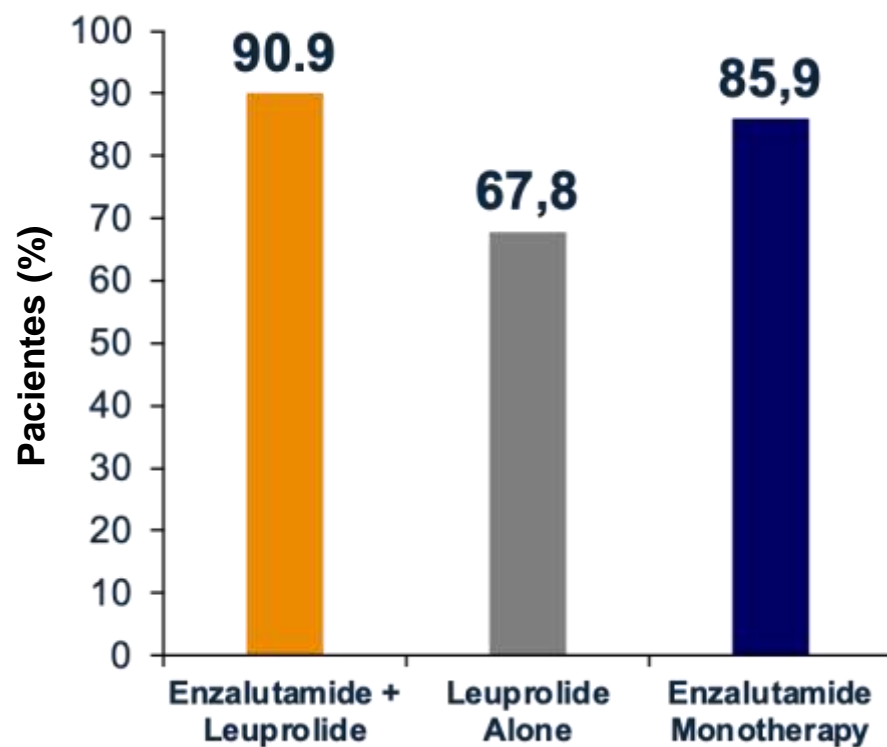


58% de redução no risco de metástase ou morte para os pacientes que receberam ENZ+ADT vs ADT.  
HR 0,42 (95% IC: 0,30 -0,61); p<0,001

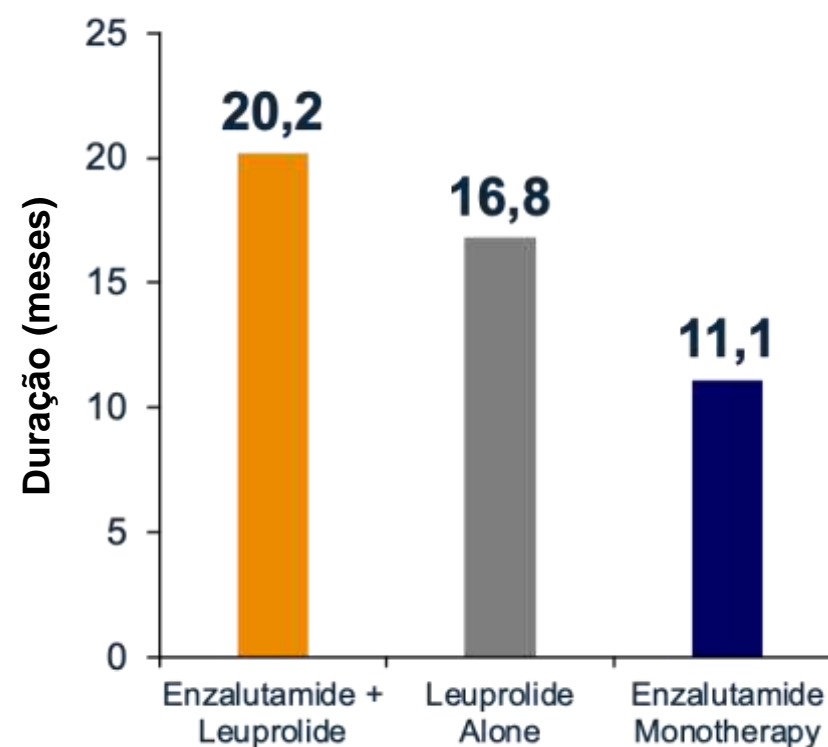
## 2. Maioria dos pacientes suspendeu o tratamento por quase 2 anos



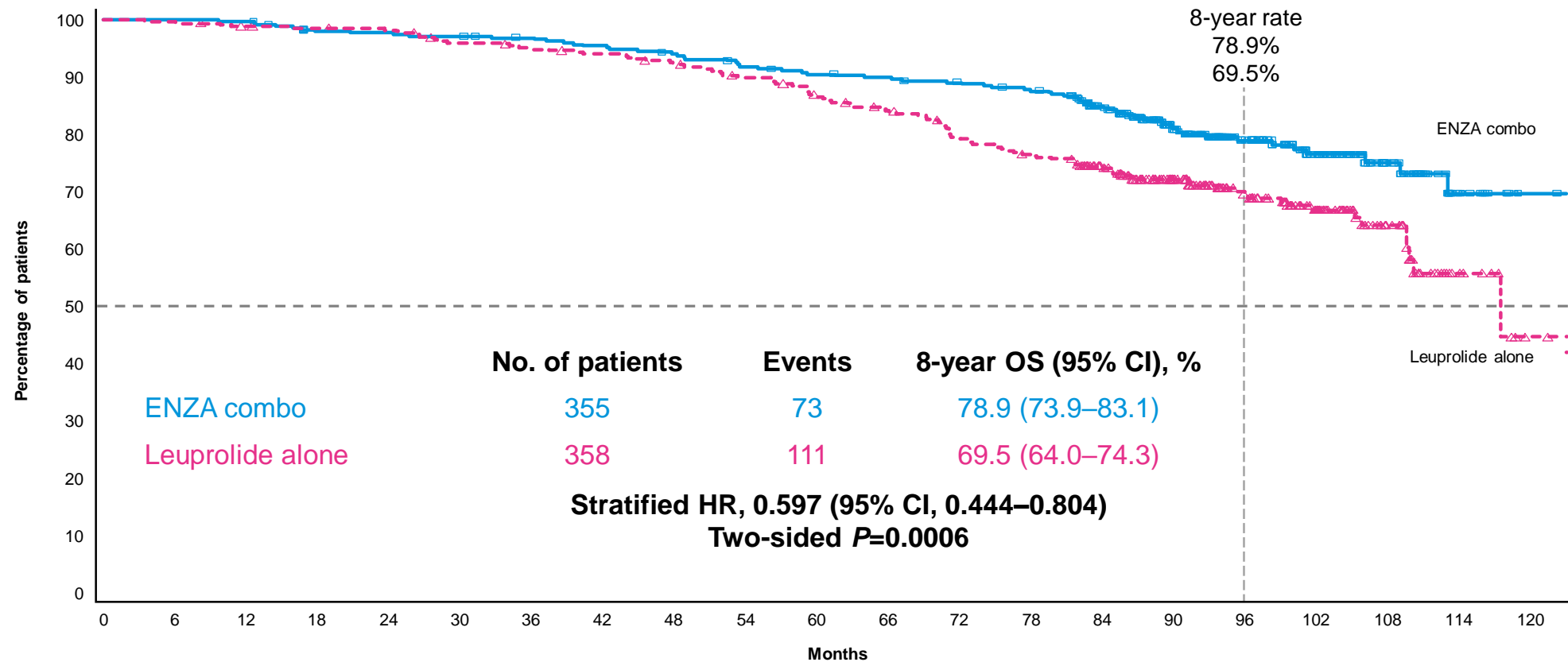
Pacientes com PSA <0.2 ng/mL na semana 36



Mediana de duração de suspensão de tratamento<sup>†</sup>



### 3. Redução no risco de morte de ~40%



#### ENZA combo

Patients at risk

355 355 354 345 344 342 338 333 327 318 313 310 305 299 262 190 126 81 41 12 1

#### Leuprolide alone

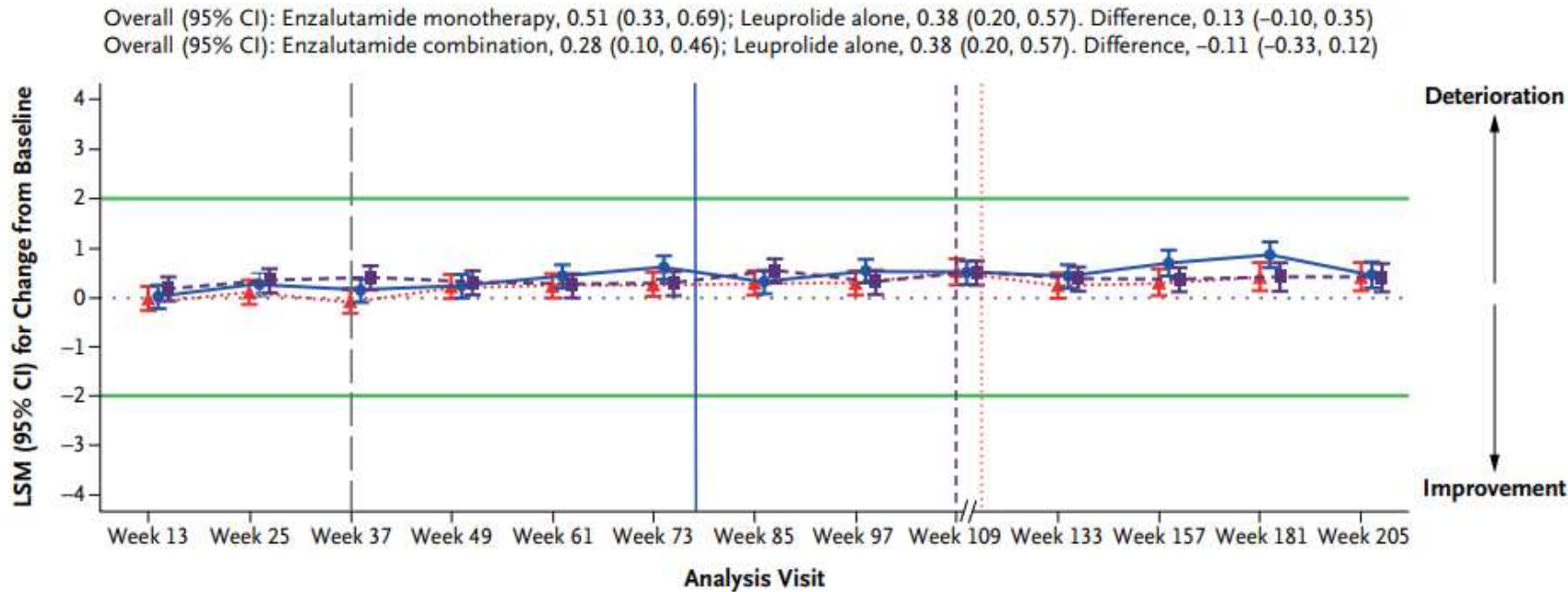
Patients at risk

358 357 352 350 348 338 333 329 322 312 298 288 270 259 228 171 117 81 39 10 1

# 4. Preservação da qualidade de vida com intensificação do tratamento



B



Number of Patients

Enzalutamide monotherapy	311	309	297	293	291	282	275	265	250	239	223	210	196
Enzalutamide combination	306	305	296	290	289	285	279	268	256	236	233	221	215
Leuprolide alone	316	302	292	290	281	284	271	258	245	231	217	198	179



# Índice de priorização SBOC

SBOC

SOCIEDADE  
BRASILEIRA  
DE ONCOLOGIA  
CLÍNICA



Documento técnico

## Índice de Priorização e Direcionamento da SBOC para Incorporação de Medicamentos no SUS e Saúde Suplementar

### I - Introdução

#### AUTORES:

André Cezar Salas,  
Tiago Faria Matos,  
Angélica Nogueira Rodrigues,  
Marisa Riscalla Madi, Anelise  
Bruchewsky Coutinho Araújo,  
Nelson Luiz Sperle Teich.

O Sistema Único de Saúde (SUS), um dos maiores sistemas públicos de saúde do mundo, fundamenta-se nos princípios de universalidade, integralidade e equidade, assegurando acesso a cuidados de saúde para toda a população brasileira. Paralelamente, o setor de saúde suplementar, que atende cerca de 50 milhões de brasileiros, enfrenta desafios semelhantes ao buscar equilibrar avanços tecnológicos e sustentabilidade financeira. Ambos os sistemas lidam com a crescente demanda por novas tecnologias e a necessidade de otimizar recursos limitados.

Nesse contexto, a Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) é uma ferramenta essencial. No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) conduz a ATS com base em critérios como eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, buscando garantir que as tecnologias ofertadas ofereçam benefícios claros e sustentáveis. No âmbito da saúde suplementar, o processo de ATS é conduzido pela Agência Nacional de Saúde Suplementar (ANS), frequentemente alinhada às práticas e padrões metodológicos do SUS.

### 11 a 18 – Nível 1 - Ação estratégica e engajamento ativo

Medicamentos que apresentam forte impacto clínico, relevância sanitária expressiva e aderência ampla aos critérios do índice. Justificam atuação ativa e coordenada da SBOC desde o início do processo de avaliação. Tanto gestores quanto fabricantes precisam ser mobilizados para encontrar uma alternativa que viabilize a incorporação da tecnologia.

### Esquema simplificado

As variáveis que compõem o Índice de Priorização da SBOC podem ser assim resumidas:

Critérios invariáveis (SUS e SS)						Critérios Variáveis (SUS e SS)						
1. Benefício Clínico				2. Lista da OMS		3. Necessidade de clínica não atendida		4. Parâmetros de custo-efetividade			5. Impacto Orçamentário	
ESMO	ESMO (Conversão)	Força de Recomendação Diretrizes SBOC	NÃO	SIM	NÃO	SIM	Não atende	Parâmetro inexistente	Sim	Gera aumento do custo	Não gera aumento do custo	
		Forte										
Cenário curativo	A	8	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	B	4	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	C	1	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
Cenário não curativo	5	8	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	4	6	2	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	3	5	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	2	2	1	0	1	0	3	0	1	2	0	2
	1	1	0	0	1	0	3	0	1	2	0	2

### 7 a 10 – Nível 2 - Apoio técnico e análise de viabilidade

Medicamentos que apresentam relevância clínica consistente, mas com limitações parciais em critérios do índice. Justificam atuação técnica da SBOC, principalmente em resposta a demandas externas. Gestores e fabricantes devem ser estimulados a encontrar alternativas que viabilizem a incorporação da tecnologia.

### 4 a 6 – Nível 3 - Monitoramento e discussão estratégica

Medicamentos com benefício clínico limitado, mas que se apresentam como uma alternativa para o cuidado integral e personalizado do paciente em condições específicas. Gestores e, sobretudo, fabricantes precisam ser estimulados a encontrar alternativas que viabilizem a incorporação da tecnologia em condições econômicas justas para o sistema, de modo a viabilizar sua reclassificação futura no índice da SBOC.

# Mensagens finais



- A adição da enzalutamida no tratamento de pacientes com CPSCnm com RBq de alto risco permite que:
  - Atrase o surgimento de metástases e as complicações relacionadas ao quadro metastático, incluindo o impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes e utilização de recursos de saúde para manejo dos sintomas
  - Mais pacientes possam interromper o tratamento, sem comprometer o controle da progressão da doença
  - Os pacientes vivam mais, sem impactar a qualidade de vida.
- A incorporação do tratamento no CPSCnm com RBq de alto risco deve ser entendida como um investimento estratégico, considerando que:
  - A população elegível é restrita, o que limita o impacto orçamentário.
  - Não é recomendado a utilização da mesma terapia em cenários distintos na jornada do tratamento do paciente





**41<sup>º</sup>**  
**CONGRESSO  
BRASILEIRO  
DE UROLOGIA**  
PRÉ-CONGRESSO 18 E 19 DE NOVEMBRO  
**20 A 23 DE NOVEMBRO**  
**RIO DE JANEIRO • 2027**

O Rio te  
espera para  
um encontro

*inesquecível!*

[www.cbu2027.com.br](http://www.cbu2027.com.br)





SANTA CASA  
de São Paulo



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
**SANTA CASA**  
DE SÃO PAULO

[www.santacasasp.org.br/cirurgia](http://www.santacasasp.org.br/cirurgia)  
[facebook.com.br/santacasasp](https://facebook.com.br/santacasasp)



Roni de Carvalho Fernandes

*OBRIGADO.*

(011) 999315899

<http://centromedicoberrini.com.br/>  
21170100



**UROLOGIA**  
Santa Casa de São Paulo

Proposta de Atualização do Rol (PAR) - 2025.2.000291

Unidade de Análise Técnica (UAT) nº 182

Medicamento

## **Enzalutamida em combinação com TPA**

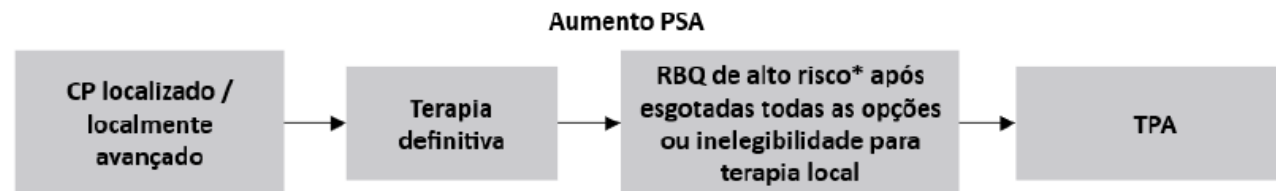
**Tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.**



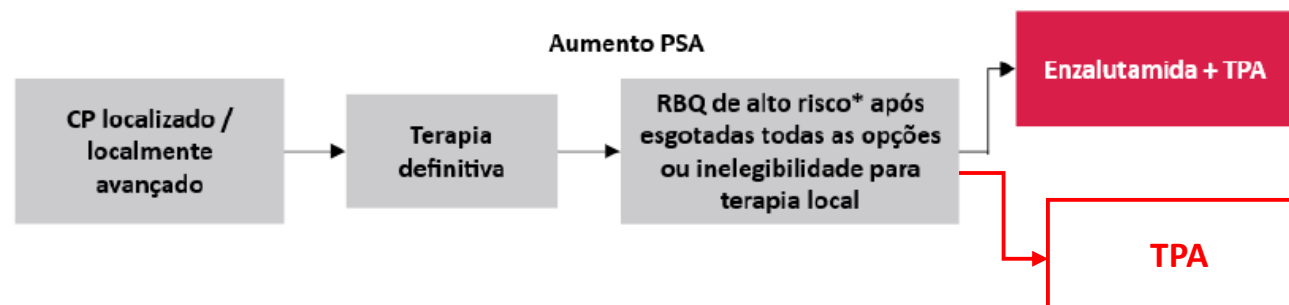
Eduardo Röcker Ramos  
*PharmB, MBA*



## Fluxograma atual



## 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.

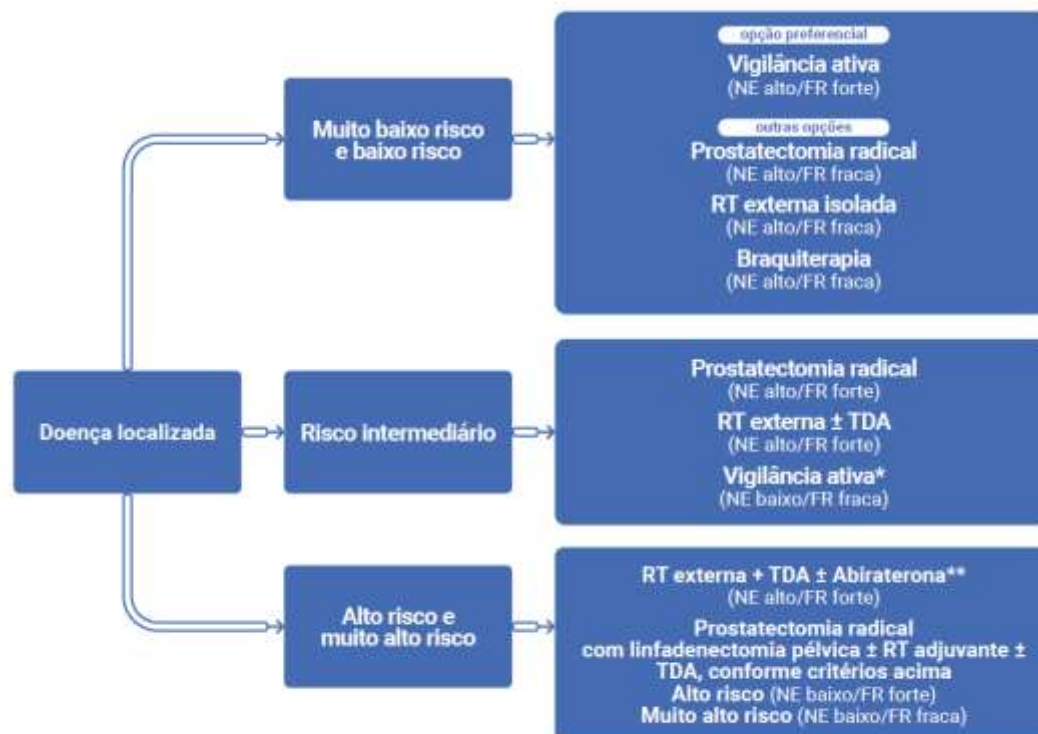
Observações: no fluxograma atual, um paciente com CP localizado evolui para doença metastática após um evento de RBQ e/ou esgotadas as possibilidades de terapia local definitiva. No fluxograma proposto, o paciente com CP, **após uma RBQ de alto risco E esgotadas as possibilidades de opções definitivas**,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

Diretrizes de tratamentos oncológicos

Próstata: doença localizada



## Fluxograma para tratamento da doença localizada



\* em casos selecionados (apenas ISUP 2)

\*\* considerar em pacientes com 2 de 3 fatores de risco (T3a/b/T4, ISUP ≥ 4, PSA > 40 ng/ml) ou LFN clínicos positivos

Pompeo ACL, Nardi AC (ed.). Recomendações em  
Câncer de Próstata -. Sociedade Brasileira  
Urologia, 2013:82-91

**Tabela 1.** Parâmetros indicativos para localização da recidiva bioquímica pós-Rdt<sup>1,2,4</sup>

Parâmetros	Local	Sistêmica
Risco (D'Amico)	PSA ≤10 e Gleason ≤6 e ≤T2a	PSA ≥20 ou Gleason ≥8 ou ≥T2c
Cinética PSA pré-Rdt	<2ng/mL/ano	>2ng/mL/ano
Intervalo até RB (anos)	>3	<1
PSADT pós-Rdt (meses)	>12	<3



## TDA isolada

O uso de TDA na recidiva bioquímica é controverso e sua utilização não deve ser realizada como rotina, principalmente em pacientes candidatos à terapia de salvamento local.<sup>42</sup> Pacientes com doença de alto grau, Gleason 8-10, tempo de duplicação de PSA menor que 6 meses apresentam maior risco de progressão e morte por câncer de próstata. Nestes casos o uso de agonista ou antagonista de LHRH de forma precoce parece ter impacto no desfecho clínico. Deve-se avaliar as características clínicas e comorbidades dos pacientes e ponderar riscos e benefícios do início TDA, já que no cenário de recidiva bioquímica o risco de mortalidade por câncer de próstata ainda é menor que o risco de morte por outras causas. A inclusão em estudos clínicos deve ser estimulada neste cenário.

O uso de TDA intermitente neste cenário tem seu papel e demonstrou não ser inferior a TDA contínuo. Além de ser efetivo, o uso de intermitência melhora a qualidade de vida, principalmente por melhora nos fogachos, libido e sintomas urinários. 35% dos pacientes recuperaram a testosterona, sendo que 29% dos pacientes inicialmente potentes recuperaram a potência.

Outra estratégia que recentemente demonstrou benefício em relação à redução do risco de progressão para doença metastática em pacientes com recidiva bioquímica de alto risco (PSA > 1 ng/mL pós-prostatectomia e PSA > 2 ng/mL após RT, com tempo de duplicação do PSA < 9 meses) e sem possibilidades de resgate local é o uso de TDA + Enzalutamida, ou Enzalutamida isoladamente. Nestes casos, recomendamos fortemente intermitência para aqueles com boa resposta na semana 37, poupando toxicidades, melhorando qualidade de vida e reduzindo custos.<sup>43,44</sup>



## **Proposta de inclusão de diretriz de utilização**

Propomos nova indicação de enzalutamida na DUT 64, presente no Anexo II, sobre terapia antineoplásica oral para o tratamento de câncer.

Como descrição do cenário proposto, sugerimos a inclusão da seguinte indicação:

**“câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático”.**

- **Terapias prévias? (Prostatectomia? Radioterapia?)**
- **Definição de recidiva bioquímica de alto risco?**
- **Critérios para identificação de metástases?**
- **Performance status elegível?**
- **Critérios para intermitência/suspensão após 37 semanas?**

# Documentos apresentados e análise crítica

- **Parecer técnico científico – Revisão sistemática**

- Estudo EMBARK – **RISCO DE VIÉS MODERADO (ROB 2)**

- **Estudo de Avaliação Econômica em Saúde**

- Atualização de preço (PF18%) e de eficácia conforme novos dados apresentados
- RCEI = R\$ 133.123 por ano de vida ganho – **dado de SG imaturo**
- RCUI = R\$ 136.625 por ano de vida ajustado por qualidade – **dado de utilidade não reflete realidade local**
- *As principais transições do modelo foram informadas por curvas de sobrevivência, e **determinados estados de saúde foram informados por probabilidades fixas de transição**. Em linha com a revisão realizada, uma abordagem de Markov com **taxas de mortalidade dependentes do tempo no estado de saúde CPHSnm** foi considerada a técnica mais apropriada para a modelagem do estudo atual.*

- **Estudo de Análise de Impacto Orçamentário**

- Proporção de CPHSnm – referência inadequada UICC em detrimento a AJCC (recomendação SBOC)
- Proporção RBQ de alto risco - referência inadequada de Pôster de Congresso em detrimento a D'Amico et al, 1999 (recomendação SBOC)
- Pontos mencionados na análise da UAT 142/143

# EMBARC study design

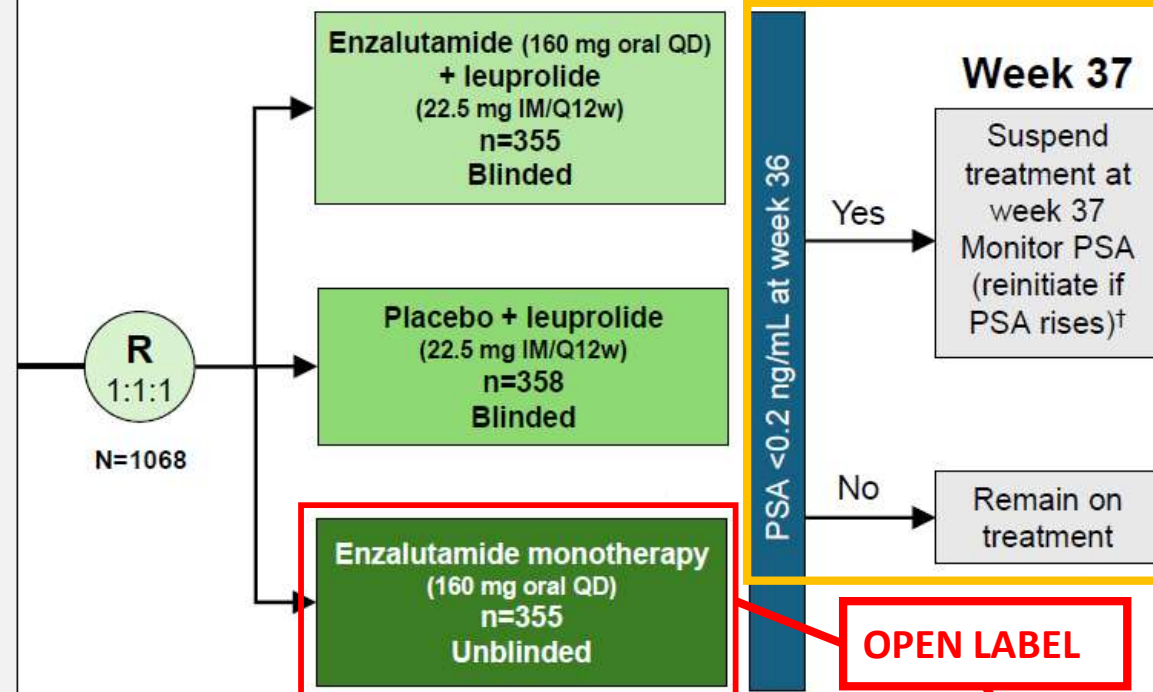
## HETEROGENEIDADE CLÍNICA

### Patient population:

- Screening PSA  $\geq 1$  ng/mL after RP and at least 2 ng/mL above the nadir for primary EBRT
- PSADT  $\leq 9$  mo
- No metastases on bone scan or CT/MRI per central read
- T  $\geq 150$  ng/dL
- Prior hormonal therapy  $\geq 9$  mo prior to R (neoadjuvant/adjuvant for  $\leq 36$  mo or  $\leq 6$  mo for rising PSA) allowed

### Stratification factors:

- Screening PSA ( $\leq 10$  ng/mL vs  $> 10$  ng/mL)
- PSADT ( $\leq 3$  mo vs  $> 3$  to  $\leq 9$  mo)
- Prior hormonal therapy (yes vs no)



**Primary endpoint:** MFS by BICR for enzalutamide + leuprolide acetate vs leuprolide acetate alone

**Key secondary endpoints:** MFS by BICR for enzalutamide monotherapy vs leuprolide acetate alone; time to PSA progression; time to first use of new antineoplastic therapy; OS

**Other secondary endpoints:** Safety, Time to First SSE

†Study treatment was suspended once at week 37 if PSA was  $< 0.2$  ng/mL and restarted when PSA was  $\geq 5.0$  ng/mL without prior RP or  $\geq 2$  ng/mL with prior RP.

BICR, blinded independent central review; CT, computed tomography; D, day; EBRT, external beam radiotherapy; IM, intramuscular; MFS, metastasis-free survival; mo, month; MRI, magnetic resonance imaging; OS, overall survival; PSA, prostate-specific antigen; PSADT, PSA doubling time; Q, every; R, randomization; RP, radical prostatectomy; T, testosterone; w, weeks.

### Interim OS analyses – PCD, 31 January 2023

	Enza+Leu vs. Placebo+Leu	Enza vs. Placebo+Leu
HR (95% CI)	<b>0.589</b> (0.382, 0.908)	<b>0.782</b> (0.523, 1.170)
2-sided p value	0.0153	0.2304

# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

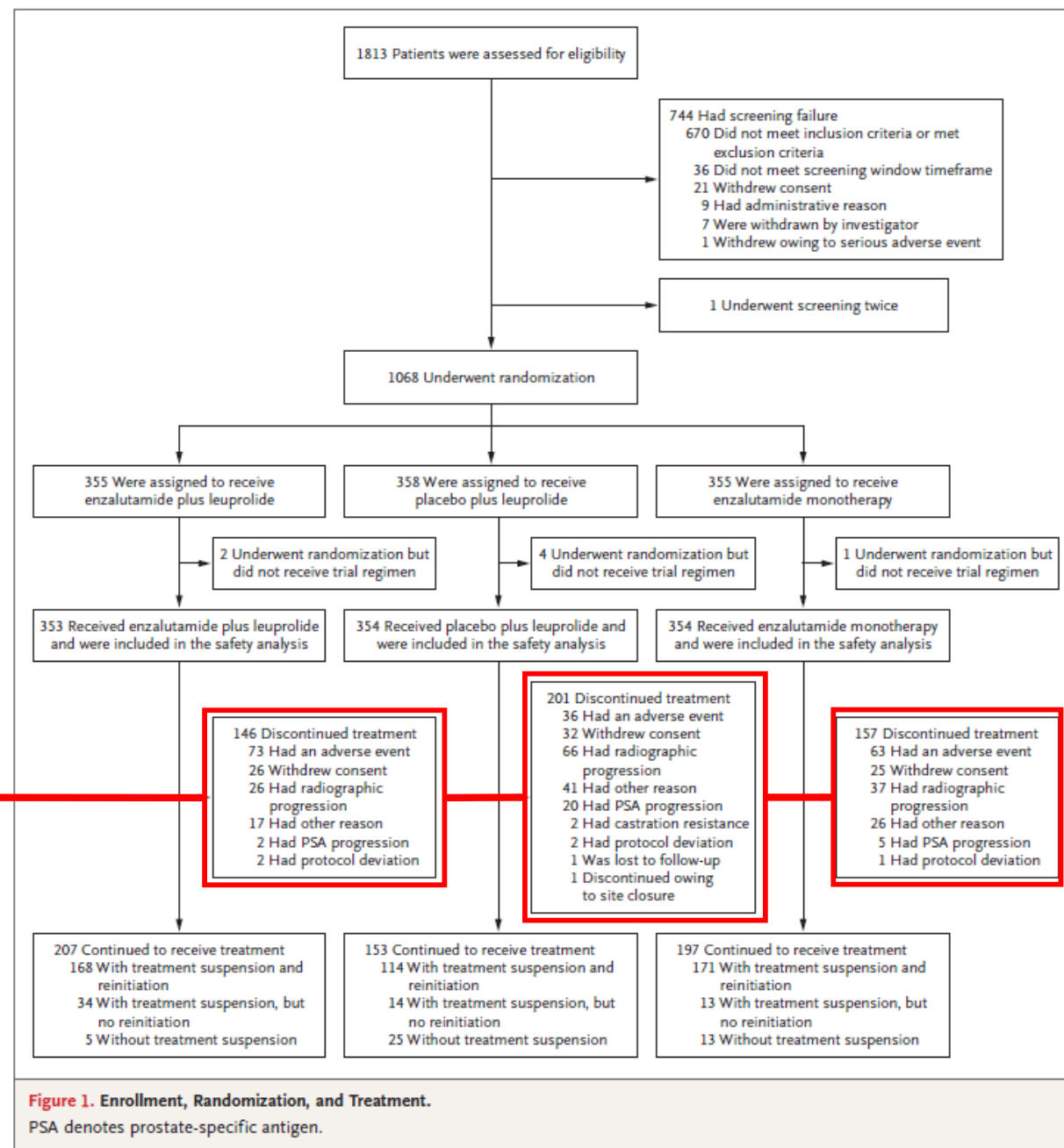
OCTOBER 19, 2023

VOL. 389 NO. 16

## Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer

S.J. Freedland, M. de Almeida Luz, U. De Giorgi, M. Gleave, G.T. Gotto, C.M. Pieczonka, G.P. Haas, C.-S. Kim, M. Ramirez-Backhaus, A. Rannikko, J. Tarazi, S. Sridharan, J. Sugg, Y. Tang, R.F. Tutrone, Jr., B. Venugopal, A. Villers, H.H. Woo, F. Zohren, and N.D. Shore

VIÉS POR DADOS AUSENTES





# *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

OCTOBER 19, 2023

VOL. 389 NO. 16

## Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer

S.J. Freedland, M. de Almeida Luz, U. De Giorgi, M. Gleave, G.T. Gotto, C.M. Pieczonka, G.P. Haas, C.-S. Kim,  
M. Ramirez-Backhaus, A. Rannikko, J. Tarazi, S. Sridharan, J. Sugg, Y. Tang, R.F. Tutrone, Jr., B. Venugopal,  
A. Villers, H.H. Woo, F. Zohren, and N.D. Shore

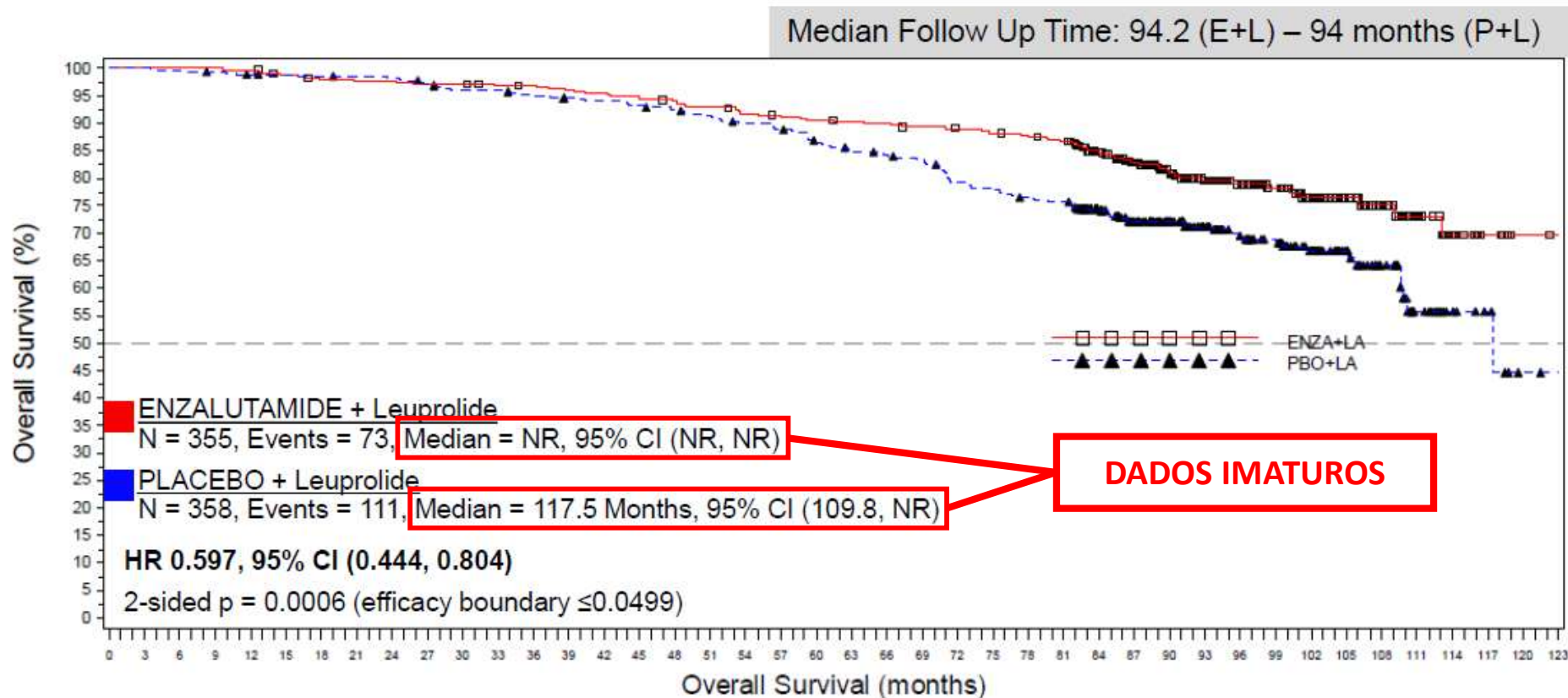
### CONCLUSIONS

Data on overall survival were immature. Underrepresentation of non-White patients (<20%) was another limitation. Although 10% of the patients enrolled in North America were Black, less than 5% of the patients in the global trial population were Black. Whether results from predominantly White patients can be extrapolated to other races is unclear, although real-

The results of this trial showed that enzalutamide had clinical benefits in patients with high-risk biochemical recurrence after definitive treatment. No new safety signals were observed. Enzalutamide plus leuprolide and enzalutamide monotherapy both resulted in significantly longer metastasis-free survival and a longer time to PSA progression and receipt of next antineoplastic therapy than leuprolide alone while maintaining overall quality of life.

# Enza+Leu Treatment Resulted in a **40.3% Reduction** in Risk of Death – ITT

Final Analysis:  $\alpha$ -Protected Key Secondary Endpoint of Overall Survival



Interim analysis, 31JAN2023  
HR 0.589  
95% CI (0.382, 0.908)  
2-sided p = 0.0153

ENZA+LA:																																										
Event/Cum. Envt.	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1	3/4	3/7	1/8	0/8	2/10	0/10	1/11	0/11	3/14	2/16	3/19	2/21	3/24	5/29	1/30	3/33	1/34	1/35	2/37	1/38	3/41	2/43	3/46	6/52	6/58	5/63	3/66	1/67	1/68	2/70	0/70	1/71	1/72	1/73	0/73	0/73	
Patients at Risk	355	355	355	355	354	349	345	344	344	342	342	339	338	335	333	330	327	324	318	316	313	311	310	307	305	302	299	295	262	235	190	159	125	106	81	60	41	25	12	5	1	0
PBO+LA:																																										
Event/Cum. Envt.	0/0	0/0	1/1	1/2	2/4	0/4	1/5	0/5	1/6	4/10	4/14	0/14	4/18	1/19	2/21	3/24	3/27	3/30	5/35	4/39	8/47	5/52	3/55	3/58	13/71	5/76	5/81	3/84	5/89	6/95	0/95	2/97	3/100	1/101	3/104	0/104	2/106	4/110	0/110	0/110	1/111	0/111
Patients at Risk	358	358	357	355	352	351	350	349	348	343	338	338	333	331	329	326	322	318	312	308	298	292	288	284	270	265	259	256	228	199	171	140	117	104	81	56	39	18	10	6	1	0



## Full Recommendation

With a vote of 6 to 2, FMEC recommends that enzalutamide, with or without ADT, for the treatment of nmCSPC with BCR at high risk of metastasis, be reimbursed if the conditions presented in [Table 2](#) are met.

**Table 2: Conditions, Reasons, and Guidance**

Reimbursement condition	Reason	Implementation guidance
<b>Initiation</b>		
<p>Enzalutamide with or without ADT should be reimbursed in patients who meet the criteria for nonmetastatic castration-sensitive prostate cancer with biochemical recurrence at high risk of metastasis after radical prostatectomy (RP) or radiation (RT) who have all of the following characteristics:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>high risk is defined as <ol style="list-style-type: none"> <li>PSA doubling time of 9 months or less, and</li> <li>screening PSA level <ol style="list-style-type: none"> <li>1 ng/mL or higher in prior RP (with or without postoperative RT) patients, or</li> <li>at least 2 ng/mL above nadir in prior RT</li> </ol> </li> </ol> </li> <li>testosterone 150 ng/dL or higher</li> <li>no evidence of metastases on conventional imaging</li> <li>good performance status</li> <li>not a candidate for salvage radiation therapy.</li> </ol>	<p>Initiation criteria reflect the enrolment criteria in the EMBARK trial.</p>	<p>Salvage radiation therapy remains a curative treatment for this population after RP and would typically be considered first before offering enzalutamide, with or without ADT, unless the patient is not a candidate for this treatment.</p> <p>Enzalutamide + ADT may improve survival by delaying the development of metastatic CRPC.</p> <p>Enzalutamide monotherapy may offer a treatment option for individuals unable to take or tolerate ADT adverse effects.</p> <p>Conventional imaging could include CT or PET scans depending on local practices.</p> <p>PSMA PET imaging may be available in some jurisdictions, but it is not considered a standard of care for detecting metastases at this time.</p>

Discontinuation and renewal		
1. Enzalutamide should be held after 36 weeks and if PSA is well suppressed to less than 0.2 ng/mL and may be restarted based on appropriate PSA level.	The majority of patients discontinue therapy once PSA is sufficiently suppressed.	Restarting enzalutamide with or without ADT should be based on PSA level as per the EMBARK trial. For patients with no prior RP, the PSA level threshold to restart treatment is at least 5 ng/mL. For patients with prior RP, the
2. Enzalutamide should be discontinued if there is disease progression or intolerable adverse effects.		PSA level threshold to restart treatment is at least 2 ng/mL.
Prescribing		
1. This therapy should be initiated by clinicians with expertise in the treatment of prostate cancer, including medical oncology, radiation oncology, and urologic oncologist.	This is a specialized population who would be under the care of a treatment team experienced in their care.	
Cost		
1. A price reduction may be required.	Based on publicly available prices, enzalutamide, with or without ADT, is more expensive than relevant comparators. A price reduction may therefore be required. A cost-effectiveness analysis would be needed to determine the extent of price reduction.	

ADT = androgen deprivation therapy; CRPC = castration-resistance prostate cancer; PSA = prostate specific antigen; PSMA PET = prostate-specific membrane antigen PET; RP = radical prostatectomy; RT = radiation therapy.





Guidance

Standards and  
indicators

Clinical Knowledge  
Summaries (CKS)

British National  
Formulary (BNF)

British National Formulary  
for Children (BNFC)

Life  
sciences

More from  
NICE

[Home](#) > [NICE Guidance](#) > [Conditions and diseases](#) > [Cancer](#) > [Prostate cancer](#)

# Enzalutamide for treating non-metastatic prostate cancer after radical prostatectomy or radiotherapy (terminated appraisal)

Technology appraisal | TA994 | Published: 08 August 2024

Guidance

[Tools and resources](#)

Download guidance (PDF)

Overview

Advice

## Overview

NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of enzalutamide (Xtandi) for treating non-metastatic prostate cancer after radical prostatectomy or radiotherapy. This is because Astellas Pharma did not provide an evidence submission.

Last reviewed: 08 August 2024



[Home](#) > [NICE Guidance](#) > [Conditions and diseases](#) > [Cancer](#) > [Prostate cancer](#)

# Enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer

Technology appraisal guidance | TA580 | Published: 15 May 2019

Guidance

Tools and resources

Information for the public

Evidence

History

Download guidance (PDF)

Overview

1 Recommendations

2 Information about  
enzalutamide

3 Committee discussion

4 Appraisal committee members  
and NICE project team

## Overview

[Evidence-based recommendations](#) on enzalutamide (Xtandi) for treating high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer in adults.

**Last reviewed:** 15 May 2019

**Next review:** This guidance will be reviewed if there is new evidence that is likely to change the recommendations.

## Guidance development process

[How we develop NICE technology appraisal guidance](#)

## Enzalutamide for hormone-relapsed non- metastatic prostate cancer

# 1 Recommendations

- 1.1 Enzalutamide is not recommended, within its marketing authorisation, for treating high-risk hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer in adults.

## Treatment pathway

### The company places enzalutamide earlier in the treatment pathway than existing indications

- 3.1 The committee noted that there are different clinical circumstances in which people with prostate cancer may have treatment. These are broadly defined by whether the cancer is hormone sensitive or hormone relapsed, and whether it has spread (metastasised) or not. This appraisal focuses on enzalutamide for hormone-relapsed non-metastatic prostate cancer. The clinical experts noted that this group is small and becoming smaller. This is because improved, more sensitive, radiographic imaging means that there are fewer people with undetected metastases who would otherwise be labelled as having non-metastatic disease. NICE's technology appraisal guidance on enzalutamide before chemotherapy and on enzalutamide after a docetaxel-containing regimen already recommend enzalutamide for hormone-relapsed metastatic prostate cancer before and after treatment with docetaxel. This appraisal relates to using enzalutamide at an earlier point in the treatment pathway. The committee noted that NHS England's policy stipulates that either enzalutamide or abiraterone (another antiandrogen) is to be offered only once in the treatment of prostate cancer. Therefore, using enzalutamide at this earlier position in the treatment pathway would mean that neither it nor abiraterone would be an option later (either before or after chemotherapy) once the cancer has metastasised.



## Enzalutamide for hormone-relapsed non- metastatic prostate cancer

### Enzalutamide may be less effective in terms of overall survival, both absolutely and relatively, when used earlier in the treatment pathway

- 3.10 The committee discussed whether the relative effectiveness of enzalutamide at later points in the treatment pathway could provide insight into its survival benefit in the hormone-relapsed non-metastatic setting. In this setting (see [section 3.8](#)), the hazard ratio for overall survival was 0.83 (95% CI 0.65 to 1.06). This compared with hazard ratios later in the treatment pathway (that is, for hormone-relapsed metastatic disease) of 0.76 (95% CI 0.66 to 0.88) in the pre-chemotherapy setting and 0.62 (95% CI 0.52 to 0.73) in the post-chemotherapy setting. Assuming that the hazard ratio of 0.83 was a valid estimate (see [section 3.9](#)), the committee queried the differences in absolute benefit with enzalutamide along the treatment pathway. The clinical experts explained that, for hormone-sensitive prostate cancer, there was some evidence that abiraterone and docetaxel may provide greater benefit if used earlier in the pathway, but there was no such evidence for enzalutamide. For hormone-relapsed disease, they highlighted the unclear relationship between the timing of enzalutamide treatment and overall survival. However, they agreed that the absolute benefit with enzalutamide was larger after chemotherapy than before. The committee acknowledged concerns with the validity of the hazard ratio for overall survival (see [section 3.8](#)). It agreed that, if enzalutamide does prolong life, the evidence to date suggests that the benefit is lower when offered earlier than later in therapy. The committee concluded that enzalutamide may be less effective with respect to overall survival when used earlier in the treatment pathway, both absolutely and relatively.

## **Posicionamento**

- Considerando todos os pontos apresentados
- Considerando um impacto orçamentário impreciso e elevado o qual pode desencadear uma limitação de acesso da população a planos de saúde
- Considerando a necessidade de eficiência na alocação de recursos em etapas da jornada da pessoa com maior potencial de entrega de valor

**A RECOMENDAÇÃO É CONTRÁRIA A INCORPORAÇÃO DA TECNOLOGIA**

**Obrigado!**



Eduardo Röcker Ramos  
*PharmB, MBA*

UAT 182

# 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

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

46ª REUNIÃO TÉCNICA DA COSAÚDE

26/11/2025



- **Protocolo:** 2025.2.000291
- **Proponente:** Astellas Farma Brasil Importação e Distribuição de Medicamentos Ltda.
- **Nº UAT:** 182
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Enzalutamida +Terapia de Privação Androgênica
- **Indicação de uso:** Tratamento do câncer de próstata hormônio sensível não metastático, com recidiva bioquímica de alto risco .
- **Tecnologias alternativas disponíveis no Rol:** Terapia de Privação Androgênica

**Proposta anterior – UAT nº 143:** Enzalutamida em combinação com leuprorrelina para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não-metastático (CPHSnm) em recorrência bioquímica (RBQ) de alto risco.

Processo nº: 33910.028115/2024-31 com recomendação final **desfavorável** conforme **NOTA TÉCNICA Nº 5/2025/GCITS/GGRAS/DIRAD-DIPRO/DIPRO**

**MOTIVAÇÃO:** 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).

### MOTIVAÇÃO (CONT.):

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.

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?

P (população)	Pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível não metastático em recorrência bioquímica de alto risco após terapia local
I (intervenção)	Enzalutamida + TPA
C (comparadores)	Placebo + TPA (Leuprorrelina) Ou TPA (Leuprorrelina)
O (desfecho)	Primários/críticos: SLM , SG, Qualidade de vida e Segurança (eventos adversos grau ≥3) Secundários/importantes: Tempo até tempo até primeiro uso de nova terapia antineoplásica, Tempo até progressão do PSA, Suspensão do tratamento na semana 36 .
T (tipos de estudos)	ECR de fase III e Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados de fase III com ou sem meta-análises.

- Conforme o Relatório de Análise Crítica - RAC, foi identificado um ECR que atendeu ao PICO, o estudo **EMBARK**, Freedland et al. 2023a e Freedland et al. 2023b, (NCT03456076) que é um ECR, fase III, em 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, após prostatectomia ou RT, dentre outros critérios de inclusão. Estudo em andamento com previsão de encerramento em setembro de 2026.
- **Enzalutamida 160 mg por dia + leuprorrelina (n=355) x leuprorrelina(\*) + placebo (n=358)** e Enzalutamida monoterapia 160 mg por dia (n=355). Para os **braços** de interesse para esta análise, estudo duplo-cego.
- Desfechos: **Sobrevida Livre de Metástases**, sobrevida global, Tempo para progressão do PSA, Tempo até uso de nova terapia antineoplásica, Eventos Adversos, Qualidade de vida.

### 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).








Na submissão anterior, o proponente apresentou as mesmas publicações de Freedland et al., 2023 (a, b).

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



❑ Para avaliar a qualidade metodológica do ECR EMBARK foi utilizada a ferramenta RoB versão 2.0.

		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					

Em síntese, o estudo apresenta avaliação global como “baixo risco de viés”.

❑ Resumidamente, em 5 anos:

- **Sobrevida Livre de Metástases:** HR 0,42 (IC95% 0,30–0,61)  $P < 0,001$   
SLM em 5 anos: 87,3% vs 71,4% (enzalutamida +leuprorrelina vs leuprorrelina).  
Favorável à enzalutamida +leuprorrelina;
- **Sobrevida Global:** HR 0,59 (IC95% 0,38–0,91)  $P = 0,02$   
Favorável à enzalutamida +leuprorrelina; dados ainda **imatuross**.
- **Tempo até primeira nova terapia antineoplásica:** HR 0,36 (IC95% 0,26–0,49)  $P < 0,001$ ;  
Favorável à enzalutamida +leuprorrelina (atraso para início de nova terapia).
- **Tempo até progressão do PSA:** HR 0,07 (IC95% 0,03–0,14)  $P < 0,001$   
% livres de progressão de PSA em 5 anos: 97,4% enzalutamida +leuprorrelina vs 70,0% leuprorrelina.  
Favorável à enzalutamida +leuprorrelina;
- **Suspensão do tratamento – Semana 36:** Suspendiram: 90,9% (321/353) enzalutamida +leuprorrelina vs 67,8% (240/354) leuprorrelina  
Duração mediana da suspensão: 20,2 enzalutamida +leuprorrelina vs 16,8 meses leuprorrelina.

## ➤ Qualidade de vida em 4 anos:

### ➤ **FACT-P : Tempo até deteriorização clinicamente significativa e Tempo até deteriorização confirmada):**

- TTFD (total score): mediana 8,31 vs 11,10 meses. HR 1,14 (0,95–1,36) — sem diferença significativa.
- TTCD (total score): mediana 38,77 vs 36,53 meses; HR 1,04 (0,85–1,28) — sem diferença significativa.

### ➤ **FACT-P (Pontuação Total)**

- Enzalutamida + leuprorrelina: Tempo até a primeira deterioração foi de 8,31 meses.
- leuprorrelina + placebo: Tempo médio foi de 11,10 meses.
- HR: 1,14 (IC 95%: 0,95 a 1,36)

### ➤ **BPI-SF (Item 3 - Pior dor nas últimas 24 horas)**

- Enzalutamida + leuprorrelina: Tempo médio até a primeira deterioração foi de 13,93 meses.
- leuprorrelina + placebo: Tempo médio foi de 19,35 meses.
- HR: 1,08 (IC95%: 0,89 a 1,30)

### ➤ **Eventos Adversos Grau ≥3**

- Enzalutamida + leuprorrelina: 46,5%
- leuprorrelina + placebo: 42,7%.
- Principais: fadiga, sintomas relacionados ao tratamento hormonal e eventos musculoesqueléticos, como fraturas.

### ❖ Avaliação da certeza no conjunto final das evidências (abordagem **GRADE**)

#### ➤ **Moderada:**

- Qualidade de vida
- Sobrevida global
- EA grau  $\geq 3$

#### ➤ **Alta:**

- Sobrevida livre de metástase
- Tempo até primeira nova terapia antineoplásica (TTNT)
- Progressão do PSA
- Suspensão do tratamento na semana 36

- **Conitec** (Brasil) – Não avaliado.
- **PBAC/PBS** (Austrália) – Não recomendado.
- **SMC** (Escócia) – Não recomendado. Não houve submissão formal do medicamento pela empresa.
- **NICE** (Reino Unido) – Não recomendado. O NICE iniciou uma avaliação (TA994) de enzalutamida, mas a patrocinadora (Astellas) não 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.
- **CDA-AMC** (Canadá) – **Incorporado em 26 de novembro de 2024.** Enzalutamida (com ou sem TPA) para o tratamento de câncer de próstata sensível à castração não metastático com recidiva bioquímica de alto risco.
- **AIFA** (Itália) - **Incorporado em 02 de julho de 2025.** Enzalutamida em monoterapia ou em associação com TPA para o tratamento de homens adultos com câncer da próstata não metastático hormônio-sensível (nmHSPC) com recidiva bioquímica (BCR) de alto risco, não elegíveis para radioterapia de salvamento .

### Resultados da avaliação econômica apresentada pelo PROPONENTE:

- **Tipo de estudo:** custo-utilidade e custo-efetividade
- **Comparador:** TPA (Leuprorrelina)
- **Razão de custo-utilidade incremental:** R\$ 133.451 / AVAQ
- **Razão de custo-efetividade incremental:** R\$ 129.326 / AVG



## Elementos para cautela na interpretação dos resultados:

- ❑ Os resultados do modelo econômico devem ser considerados com cautela, uma vez que existem incertezas sobre a precisão e adequabilidade de alguns parâmetros. As principais incertezas dizem respeito aos dados de eficácia provenientes de um único estudo pivotal (EMBARC), para fase inicial da doença, e sem possibilidade de conciliação com os resultados de outros estudos publicados ou fonte de dados oficiais.
- ❑ Existe também 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.

### AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

- **População-alvo:** calculada pelo método epidemiológico, média anual de 626 pacientes
- **Comparador:** TPA
- **Difusão:** 10% a 50% em cinco anos (aplicando a difusão à população alvo, estima-se que em média 189 pacientes/ano fariam o uso de enzalutamida em caso de incorporação)
- **Impacto orçamentário incremental:** R\$ 475,6 milhões acumulados em 5 anos (média anual de R\$ 95,1 milhões)

## Considerações sobre a AIO:

- ❑ O proponente apresentou uma AIO similar àquela apresentada por ocasião da análise anterior da ANS referente à enzalutamida para a mesma indicação (UAT 143), 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 RBQ de alto risco que se baseia em evidências frágeis derivadas de um estudo retrospectivo e observacional com amostra muito reduzida — apenas 15 pacientes com RBQ, dos quais somente 6 eram de alto risco.

## Considerações sobre a AIO:

- ❑ Na submissão passada (UAT 143), a ANS, por falta de referências robustas sobre a prevalência de pacientes com RBQ de alto risco, optou adotar demanda assumida de acordo com opinião de especialista.
- ❑ No entanto, recentemente foi publicado um estudo observacional (Falagario et al) que incluiu cerca de 17 mil pacientes, o qual pôde ser usado pelos pareceristas da ANS na submissão atual de enzalutamida para estimar a prevalência de pacientes com RBQ de alto risco.

## Considerações sobre a AIO:

- ❑ Além da utilização do novo estudo, 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. Dessa mesma fonte, os pareceristas derivaram adicionalmente o percentual de pacientes que realizam cirurgia ou radioterapia.





DISQUE ANS  
0800 701 9656



Formulário eletrônico  
[www.gov.br/ans](http://www.gov.br/ans)



Atendimento presencial  
12 Núcleos da ANS



Atendimento exclusivo  
para deficientes auditivos  
0800 021 2105



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



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



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



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



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

**46ª Reunião Técnica da COSAÚDE****26/11/2025**

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA LÚCIA PADUELLO	CNS
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANTONIO PAZIN FILHO	CONFEDERAÇÃO NACIONAL DA INDÚSTRIA (CNI)
4	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	ABRAMGE
5	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
6	CARLA CRISTINA DAS NEVES GRILO	ANS
7	CARLA VALÉRIA MARTINS RODRIGUES	ANS
8	CARMEM LUCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	COFEN
9	CAROLINA MARIA DIAS DA SILVA	CONSELHO FEDERAL DE FONOAUDIOLOGIA
10	CASSIO IDE ALVES	ABRAMGE
11	CELINA BORGES MIGLIAVACA	INOVA HTA
12	CLAUDIA SOARES ZOUAIN	ANS
13	DANIEL VARGAS PIVATO DE ALMEIDA	ABRALE / LACOG
14	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON DPE RJ
15	EDUARDO ROCKER RAMOS	UNIMED BRASIL / PARANÁ
16	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO - MTE
17	FERNANDO KORKES	INSTITUTO ONCOGUIA
18	FERNANDO MEYER	PUCPR
19	FLÁVIA CRISTINA DE ARAÚJO CORDEIRO	ANS
20	FLAVIA TANAKA	ANS
21	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED DO BRASIL
22	GRACCHO BOGÉA DE MELO E ALVIM NETO	FBH
23	HELENA ESTEVES	ONCOGUIA

24	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
25	ISABELLA VASCONCELLOS DE OLIVEIRA	UNIDAS
26	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
27	JOSÉ BRUNO DE ALENCAR PINTO	ANS
28	LEONARDO MOTTA SOARES	ANS
29	LUANA FERREIRA LIMA	ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINFOMA E LEUCEMIA (ABRALE)
30	LUCAS MIYAKE OKUMURA	ASTELLAS
31	LUIZA LEAL DO NASCIMENTO COSTA	FENASAÚDE
32	MARA JANE CAVALCANTE CHAGAS PASCOAL	AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR - ANS
33	MARCELO FERNANDES DE QUEIROZ	CNC
34	MARIA DE FÁTIMA TORRES FARIA VIEGAS	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
35	MARIANA MICHEL BARBOSA	UNIMEDBH
36	MARTA SUNDFELD	ANS
37	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
38	PRISCILA TORRES DA SILVA	BIORED BRASIL
39	RONI DE CARVALHO FERNANDES	ASSOCIAÇÃO MEDICA BRASILEIRA E SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA
40	SIDNEY RAFAEL DAS NEVES	CFO
41	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
42	SYLVIA ELIZABETH DE ANDRADE PEIXOTO	RETINA BRASIL
43	TALITA BARBOSA GOMES	CFF
44	VÂNIA CRISTINA DOS SANTOS TAVARES	ANS
45	WALACE DIAS FREITAS	MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO E ASSISTÊNCIA SOCIAL, FAMÍLIA E COMBATE À FOME (MDS)