

Relatório Preliminar da COSAÚDE – Darolutamida para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel (UAT 74)

No dia 14 de fevereiro de 2023, na 13ª reunião técnica da Comissão de Atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde Suplementar – COSAÚDE, foi realizada discussão sobre a proposta de atualização do Rol para a *Darolutamida para tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel*.

A reunião foi realizada em cumprimento ao disposto no art. 10-D, parágrafo 3º, da Lei 14.307/2022 e o conteúdo integral da reunião está disponível em 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 DANIELA CRISTINA FOLI PEREIRA seguida da apresentação do Relatório de Análise Crítica pela ANS e de contrapontos por representantes da Unimed do Brasil.

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:

- Conselho Nacional de Saúde, NUDECON, AMB, Federação Brasileira de Hospitais, COFEN, Fundação Procon-SP e CFO manifestaram posicionamento favorável à incorporação de Darolutamida para o tratamento de câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel.
- Unimed do Brasil, ABRAMGE, FenaSaúde, UNIDAS e CMB manifestaram-se contrários à incorporação de Darolutamida, uma vez que já existem opções similares incorporadas ao Rol.
- A Federação Brasileira de Hemofilia ressaltou que, como o Brasil é um país continental e bom pagador, a indústria farmacêutica, todas, poderia ajudar muito, propondo preços menores, para que assim, mais tecnologias possam ser incorporadas. Dessa forma todos nós ganhamos, principalmente o paciente, e o cidadão brasileiro.

ANEXOS:

Apresentações

Lista de presença

13ª REUNIÃO TÉCNICA DO COSAÚDE – 2023

Discussão de Tecnologias: Proposta de Atualização do Rol

14 de fevereiro de 2023

Rubens Park

Médico urologista, PhD

Ricardo Saad

Farmacêutico, MSc

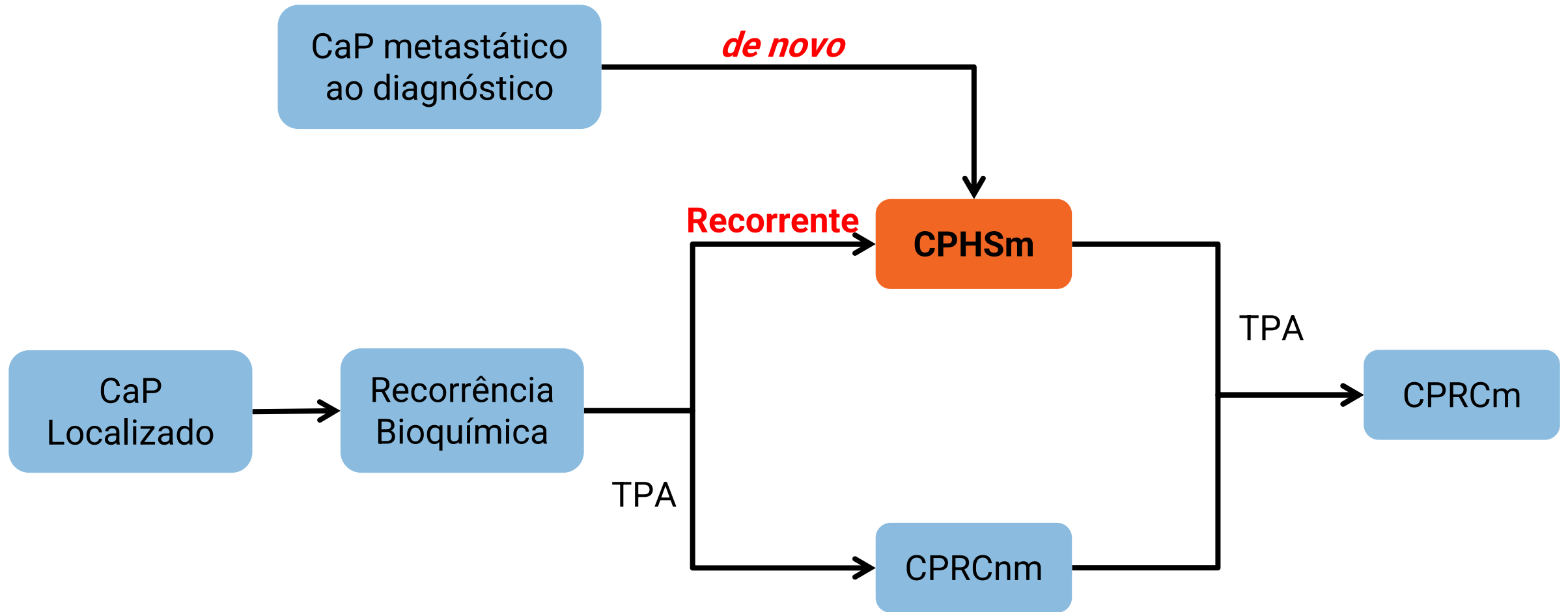
Darolutamida

para o tratamento de pacientes com câncer de próstata
hormônio-sensível metastático (CPHSm)

Conflitos de interesse

- Rubens Park e Ricardo Saad são funcionários Bayer

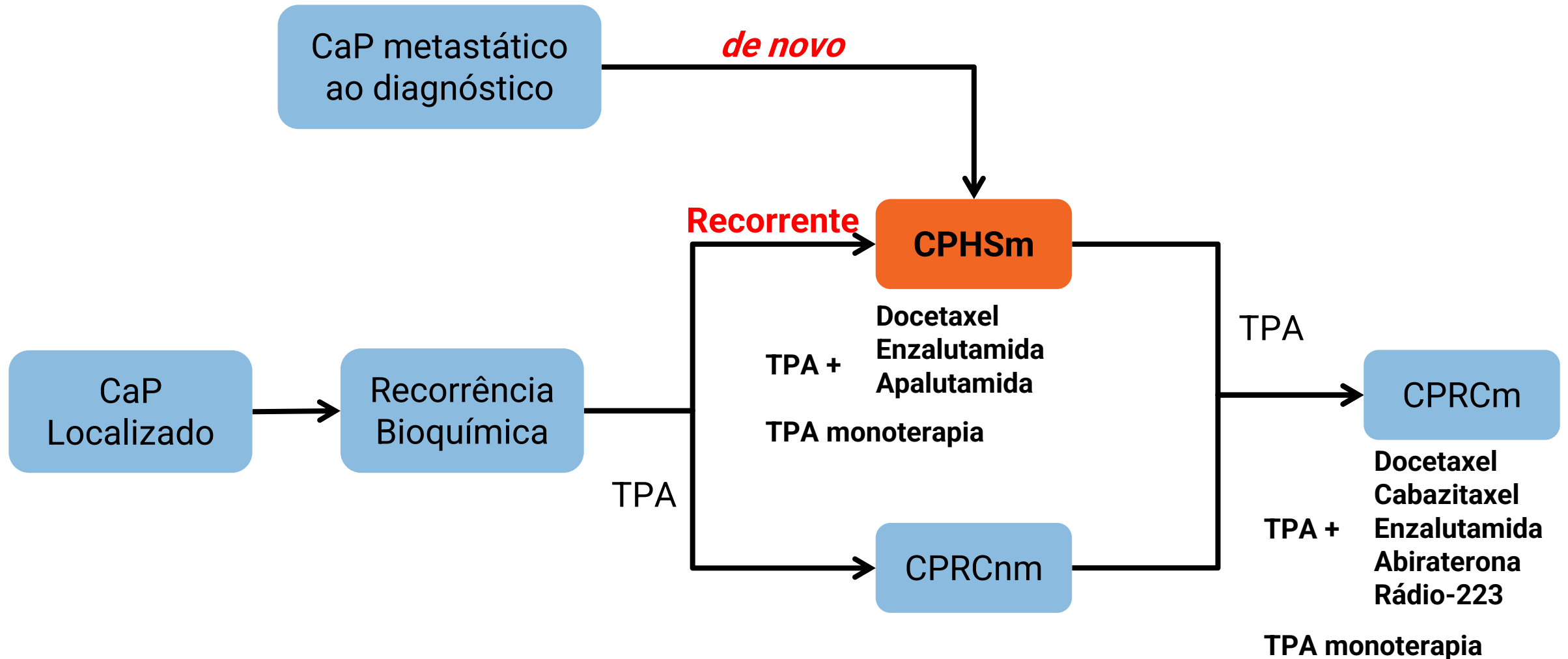
História natural do câncer de próstata metastático



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

Adaptado de: Prostate Cancer Working Group 3, J Clin Oncol, 2016

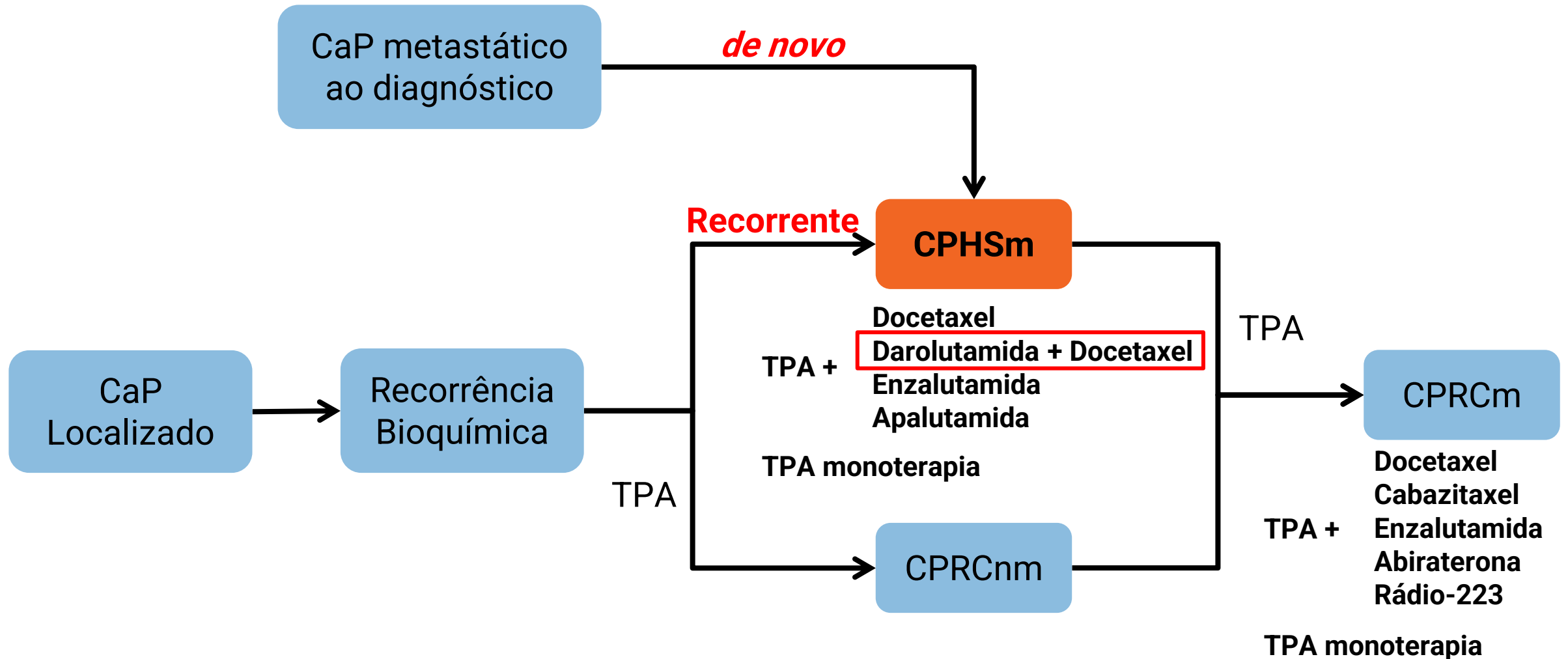
História natural do câncer de próstata metastático



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

Adaptado de: Prostate Cancer Working Group 3, J Clin Oncol, 2016

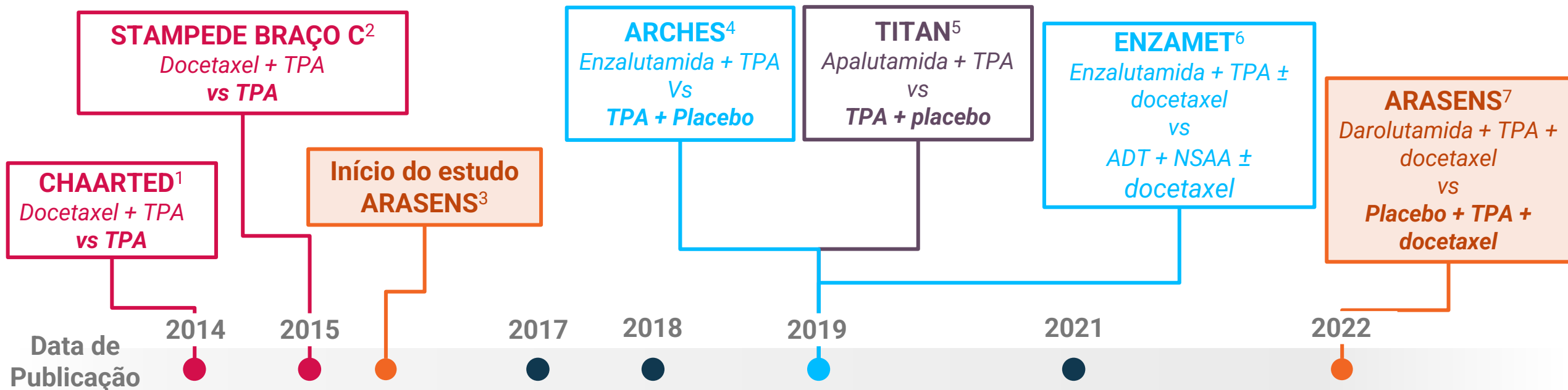
História natural do câncer de próstata metastático



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

Adaptado de: Prostate Cancer Working Group 3, J Clin Oncol, 2016

O tratamento do CPHSm evoluiu para combinações de TPA associada a um novo agente hormonal (NAH) ou docetaxel

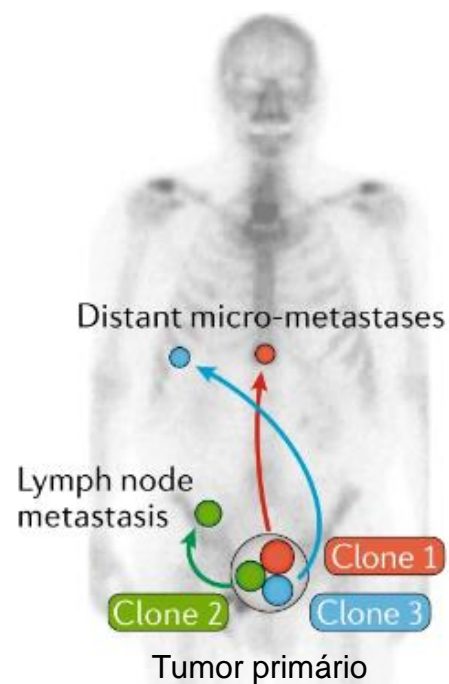


Apesar do tratamento com NAH + TPA ou Docetaxel + TPA, uma grande proporção de pacientes com CPHSm vai progredir para o CPRCm em cerca de 3 anos^{8,9}

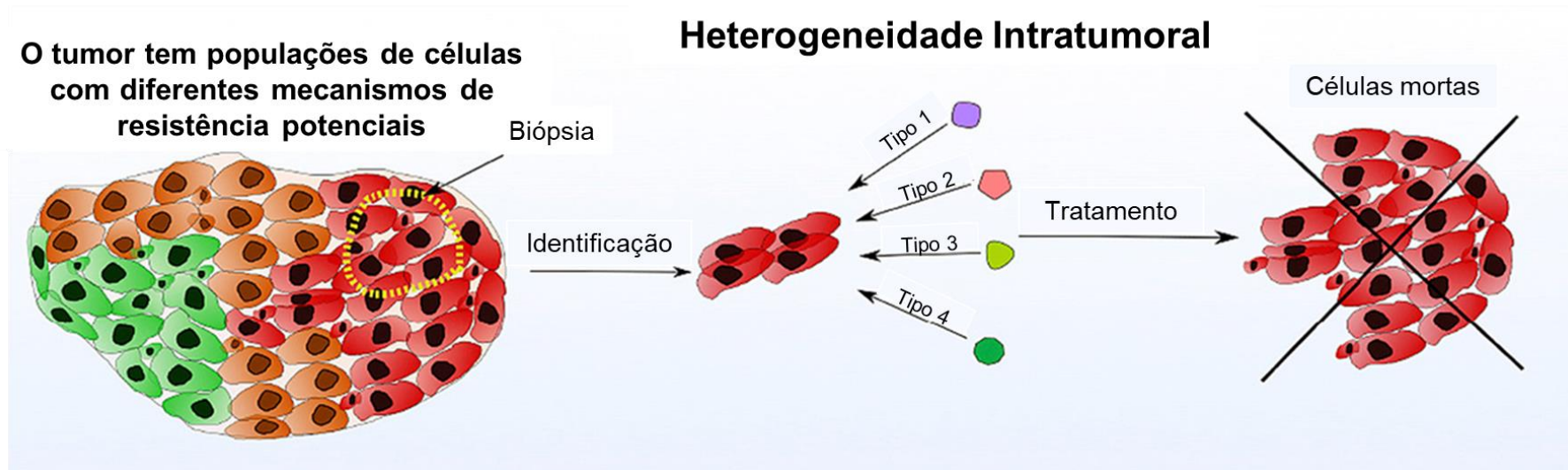
NAH: Novo agente hormonal (abiraterona, enzalutamida, apalutamida ou darolutamida); TPA: terapia de privação androgênica; CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; CPRCm: câncer de próstata resistente à castração metastático NSAA: antiandrógenos não esteroidais de 1ª geração (flutamida, bicalutamida)

1. Sweeney C, et al. *J Clin Oncol.* 2014;32(suppl; abstr LBA2); 2. James ND, et al. *J Clin Oncol.* 2015;33(suppl_15):5001; 3. ClinicalTrials.gov identifier: NCT0279960. Accessed January 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02799602>; 4. Armstrong AJ, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(7_suppl; abstr 687); 5. Chi KN, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(suppl_15; abstr 5006); 6. Sweeney C, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(18_suppl; LBA2); 7. Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115; 8. Armstrong A, et al. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974-2986; 9. Karantanos T, et al. *Oncogene.* 2013;32(49):5501-5511.

Tentativas prévias de maior intensificação foram limitadas por segurança, incluindo toxicidade e interação medicamentosa



Adaptado de Haffner et al, 2021



Adaptado de Januškevičienė et al, 2019

- O CPHSm é heterogêneo e tem natureza policlonal
- Diferentes clones podem ter diferentes mecanismos de resistência
- A intensificação do tratamento combina diferentes mecanismos de ação para aumentar a sobrevida global

Metas de tratamento para pacientes com CPHSm

Prolongar a sobrevida global

Metástases estão associadas à alta letalidade; prolongar a sobrevida global é um dos fatores mais importantes para pacientes com CPHSm¹⁻⁵

Atrasar a progressão para o CPRCm

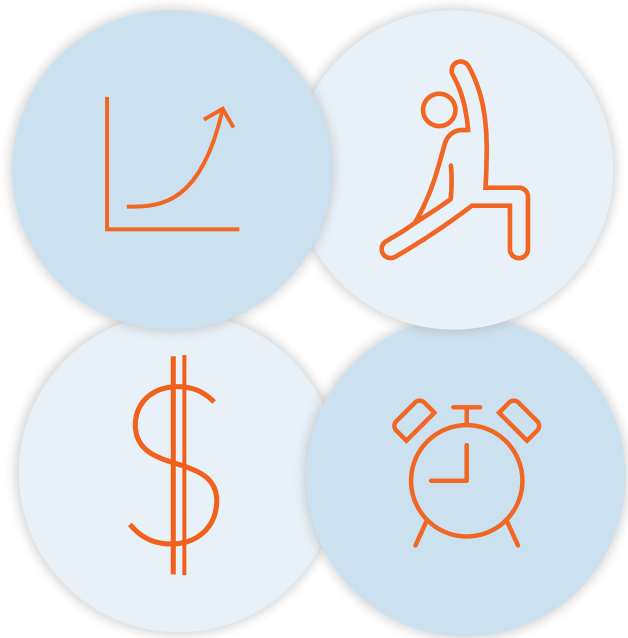
O CPRCm está associado a um prognóstico mais desfavorável. Retardar a progressão e o tempo para a próxima terapia antineoplásica é crucial para pacientes com CPHSm⁵

Postergar o aumento de custos com o agravamento da doença

O CPRCm apresenta uma maior necessidade de hospitalizações e de maiores durações. Manter o paciente em CPHSm pode evitar um impacto econômico considerável ao sistema de saúde⁶

Preservar a qualidade de vida a longo prazo

Manter a qualidade de vida longo prazo é um fator principal para pacientes com CPHSm⁵



Darolutamida é uma molécula diferente com perfil de segurança distinto

Indicação

Nubeqa® (darolutamida) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata resistente à castração não metastático (**CPRCnm**) e câncer de próstata hormônio-sensível metastático (**CPHSm**) em combinação com docetaxel.¹

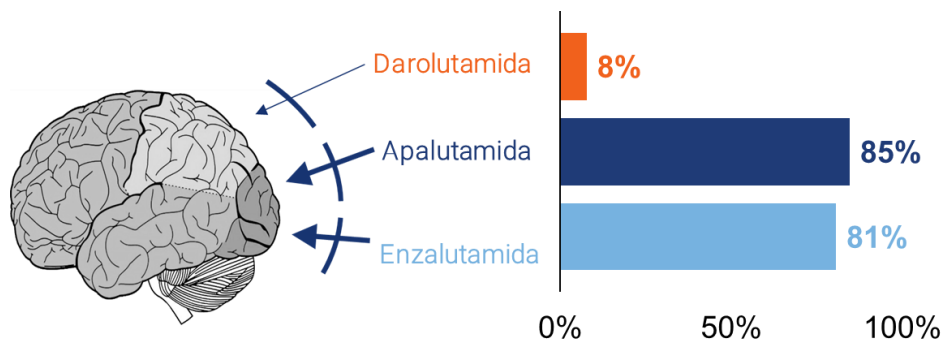


Apresentação: Frasco com 120 comprimidos de 300mg

Posologia: 600mg duas vezes ao dia

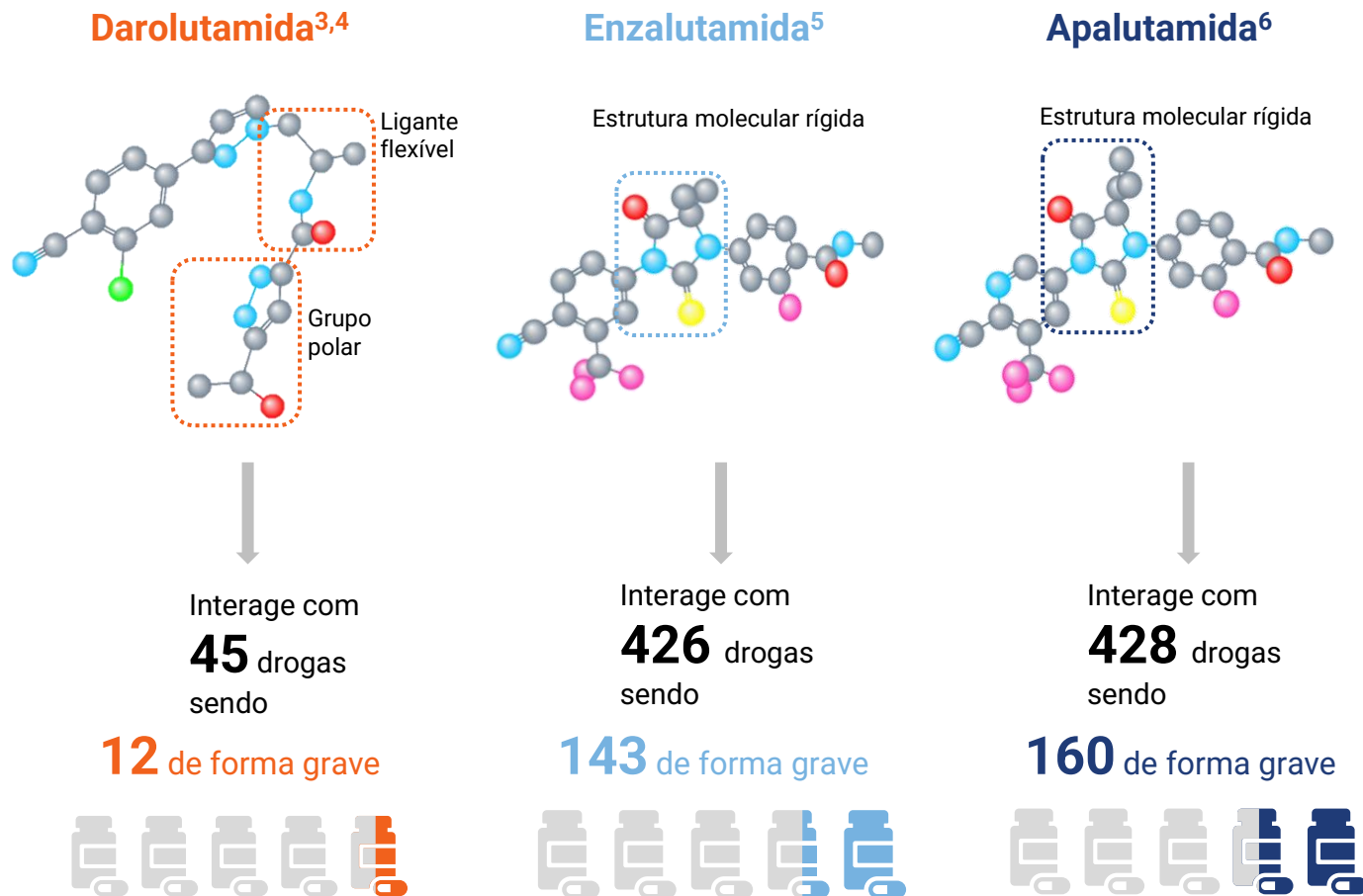
Quantidade para tratamento: 1 caixa por mês

Razão cérebro-plasma^{2*}



* Dados de estudos pré-clínicos

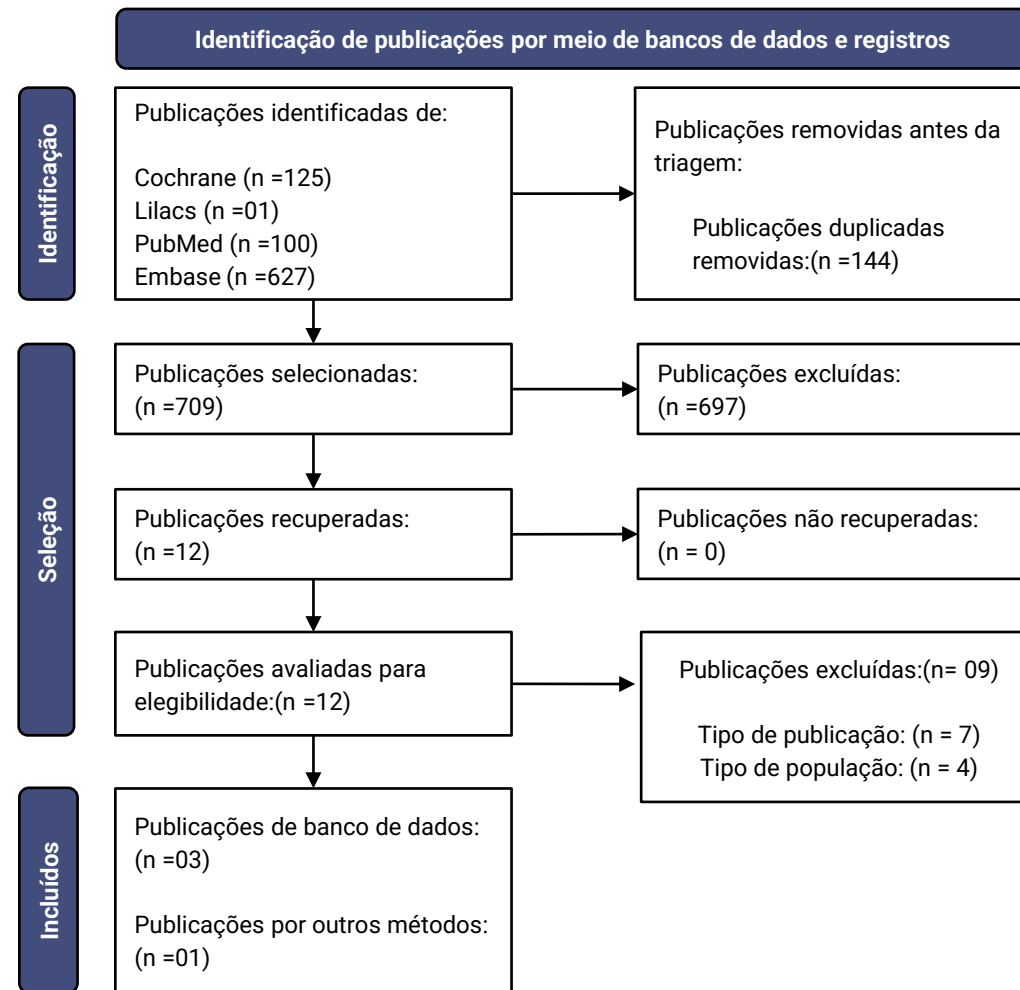
Estrutura molecular distinta



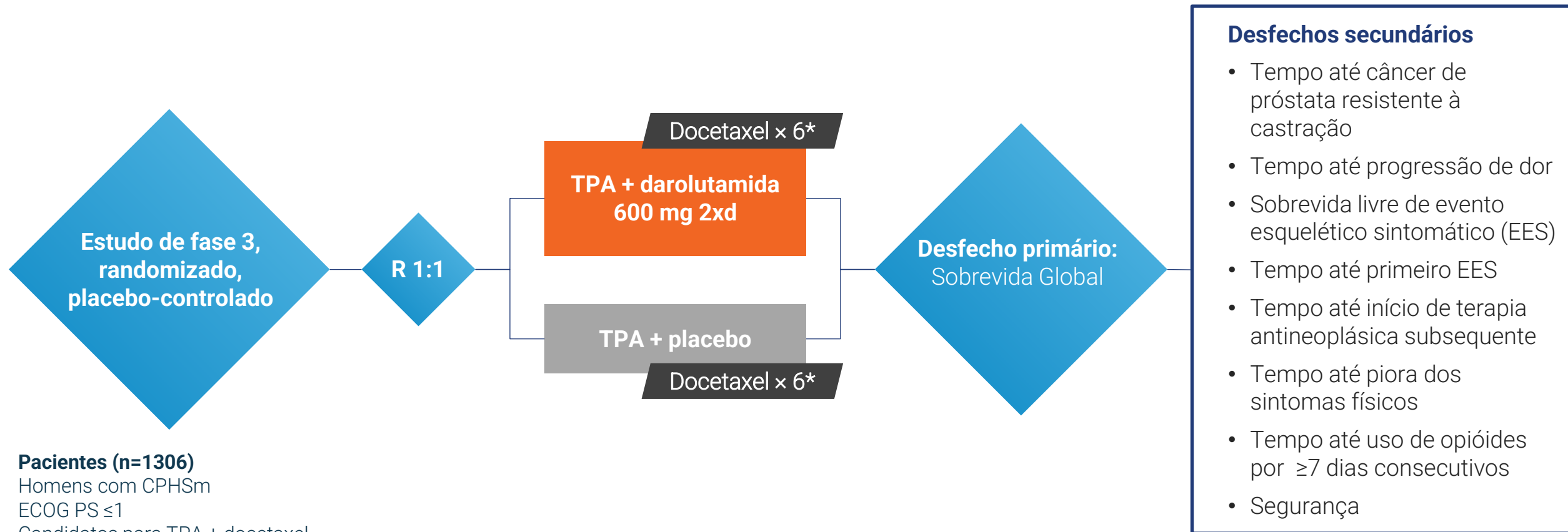
1. Darolutamida. [Bula]. Finlândia: Bayer. Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=NUBEQA>>. Acesso em: 20/01/2023; 2. Zurth et al. Higher blood-brain barrier penetration of [14c]apalutamide and [14c]enzalutamide compared to [14c]darolutamide in rats using wholebody autoradiography. Asco. 2019. Disponível em: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2019.37.7_suppl.156. Acesso em: 23/01/2023; 3. Moilanen A, et al. Sci Rep. 2015;5:12007; 4. PubChem. Compound ID: 67171867. Acesso em 31 de Janeiro de 2019; 5. PubChem. Compound ID: 15951529. Acesso em 31 de janeiro de 2019; 6. PubChem. Compound ID: 24872560. Acesso em 31 de janeiro de 2019;

Revisão sistemática – PICOS e fluxograma PRISMA

P	Pacientes adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível
I	Darolutamida associada à terapia de privação androgênica e docetaxel
C	Terapia de privação androgênica monoterapia ou associada a docetaxel ou apalutamida ou enzalutamida
O	Primários: Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, eventos adversos graves Secundários: Tempo até a resistência à castração, sobrevida livre de eventos esqueléticos sintomáticos, tempo até evento sintomático, tempo até o tratamento antineoplásico subsequente, quaisquer eventos adversos, taxa de descontinuação e qualidade de vida
S	Revisões sistemáticas com ou sem metanálise, ensaios clínicos randomizados de fase 3, estudos observacionais com braço controle



Revisão sistemática - Estudo ARASENS



Pacientes (n=1306)

Homens com CPHSm

ECOG PS ≤1

Candidatos para TPA + docetaxel

Estratificação

Extensão da doença: M1a vs M1b vs M1c

Níveis de Fosfatase Alcalina < vs ≥ Limite superior da normalidade

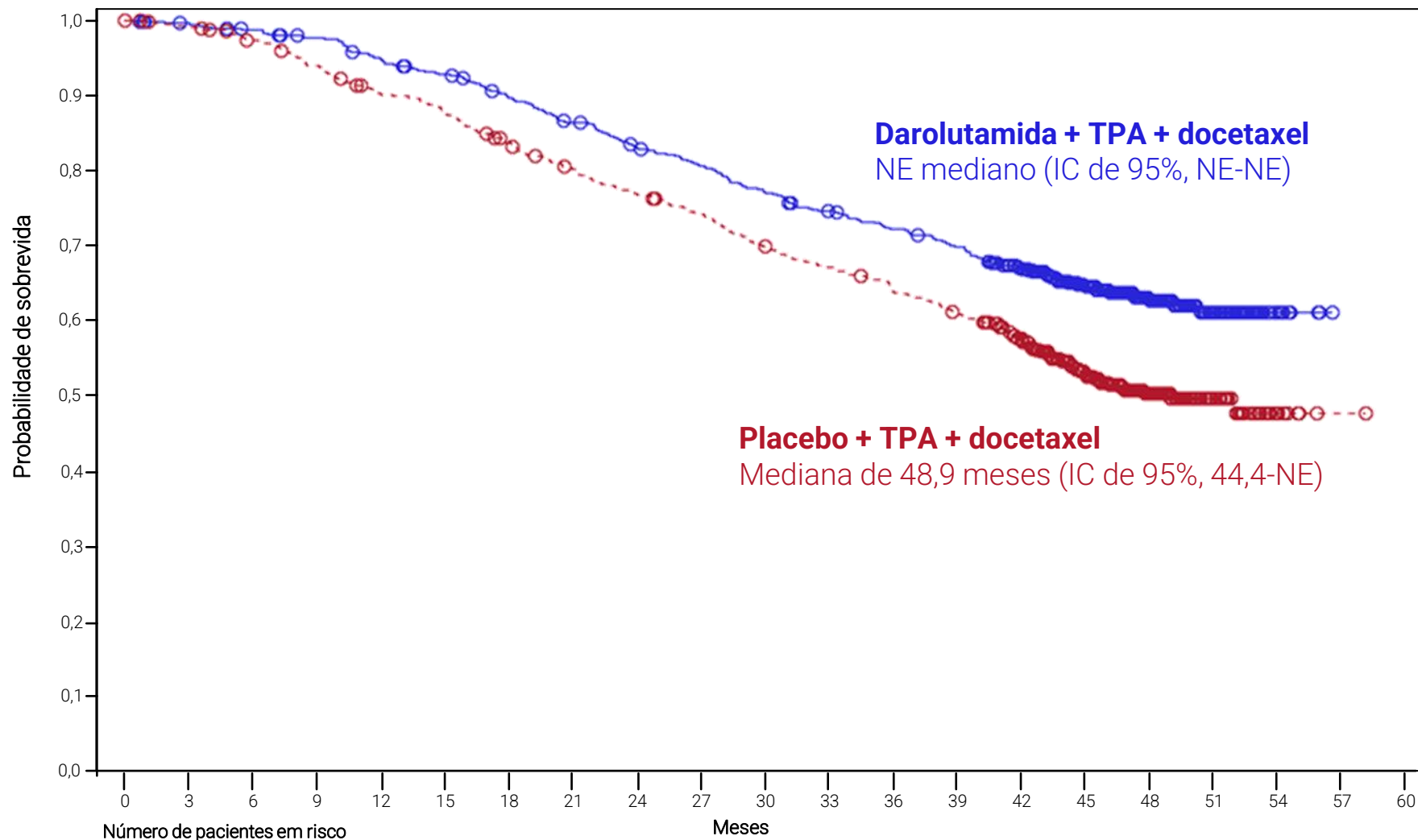
*Início em até 6 semanas a partir do início de darolutamida, na dose de 75 mg/m² / 3 semanas, por 6 ciclos (prednisona a critério do investigador)

=TPA iniciada em até 12 semanas da randomização

Data de Corte de dados: 25 de outubro de 2021

CPHSm: câncer de próstata hormônio-sensível metastático; TPA: terapia de privação androgênica; 2xd: duas vezes ao dia;

Darolutamida + ADT com docetaxel reduziu significativamente o risco de morte em 32,5%, em comparação com docetaxel + TPA



Darolutamida	651	645	637	627	608	593	570	548	525	509	486	468	452	436	402	267	139	56	9	0	0
Placebo	654	646	630	607	580	565	535	510	488	470	441	424	402	383	340	218	107	37	6	1	0

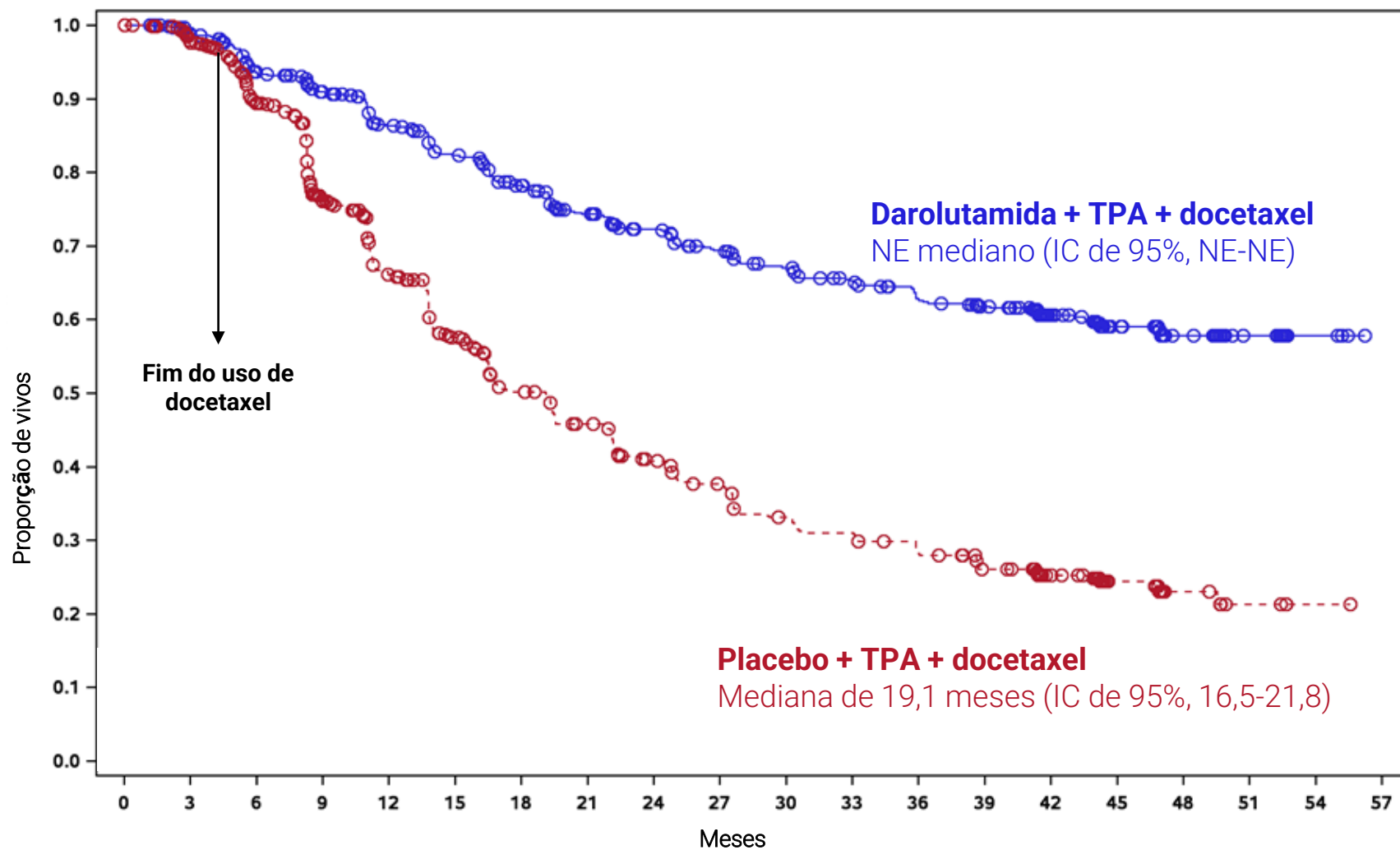
Razão de risco para sobrevida global, 0,68 (IC de 95%, 0,57-0,80) $P < 0,001$



A taxa de sobrevida em 4 anos do paciente aumentou de 50% com docetaxel + TPA para 63% com a combinação de darolutamida + TPA com docetaxel

Adaptado de: Smith M, et al. *N Engl J Med*. 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.

Darolutamida + TPA com docetaxel retardou significativamente o tempo até CPRC, em comparação com docetaxel + TPA



Razão de risco para o tempo até CPRC, 0,36 (IC de 95%, 0,30-0,42)
P < 0,001

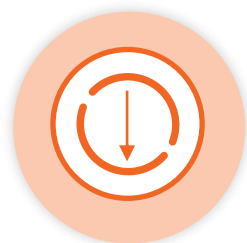
Número de pacientes em risco

Darolutamida	651	616	567	537	496	465	433	401	380	358	340	325	308	292	211	132	54	18	5	0
Placebo	654	613	533	425	348	289	242	215	185	165	143	134	120	105	79	38	14	4	1	0

Adaptado de: Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.

Resumo dos desfechos do estudo ARASENS

Darolutamida + TPA + docetaxel reduziu



32.5% O **risco de morte** em comparação com TPA + Docetaxel



39% O **risco de evento esquelético sintomático** em comparação com TPA + Docetaxel

Darolutamida + TPA + docetaxel também retardou



Tempo até o câncer de próstata resistente à castração, com um risco

64% menor Em comparação com TPA + Docetaxel

Tempo até progressão de dor, com um risco

21% menor Em comparação com TPA + Docetaxel

Tempo até o 1º evento esquelético sintomático, com um risco

29% menor Em comparação com TPA + Docetaxel

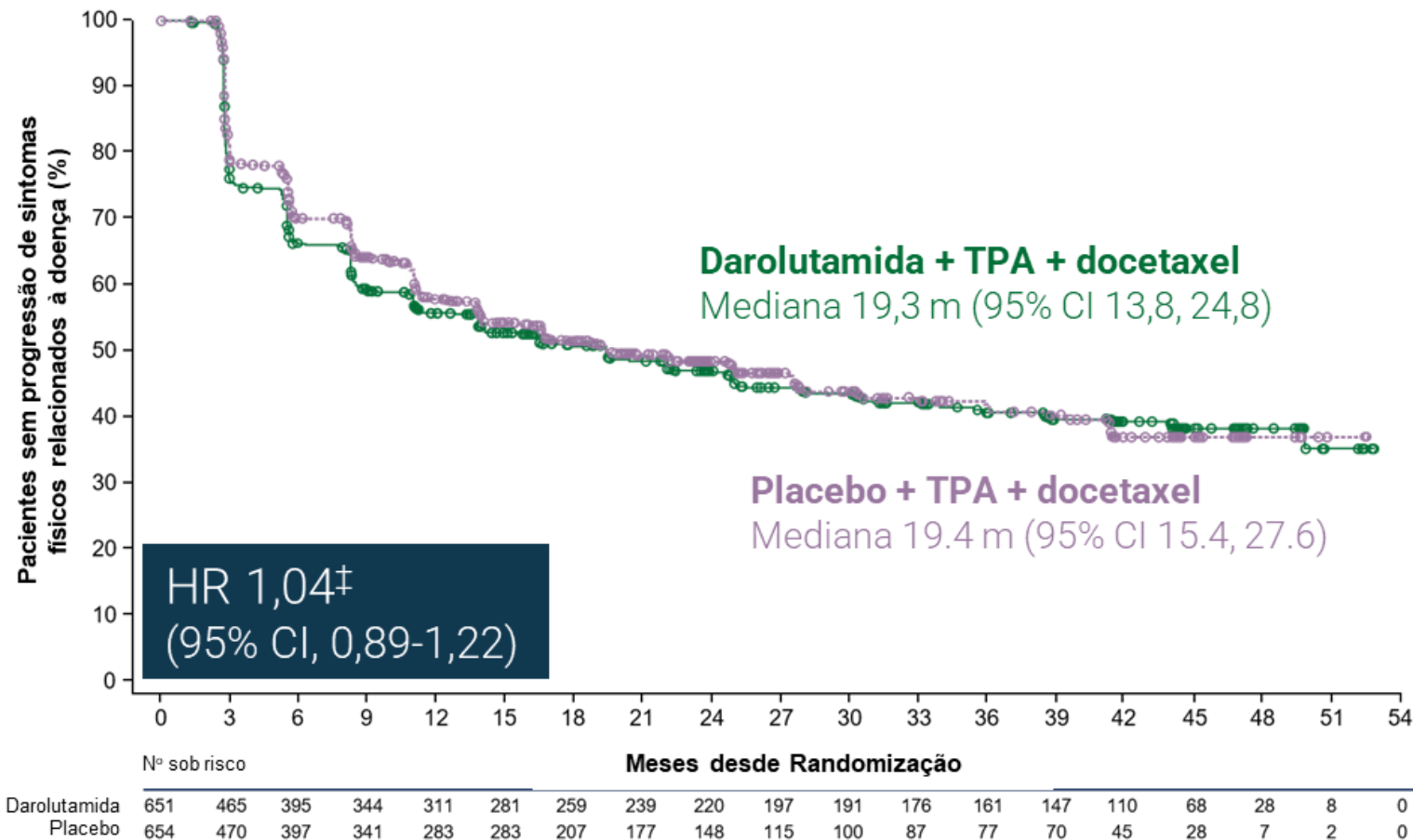
Tempo até início de terapia antineoplásica sistêmica subsequente, com um risco

87% menor Em comparação com TPA + Docetaxel

Darolutamida aumentou sobrevida sem impactar a qualidade de vida dos pacientes em comparação com o braço controle

Desfecho secundário

Tempo até piora do NCCN-FACT-FPSI17 DRS-physical*

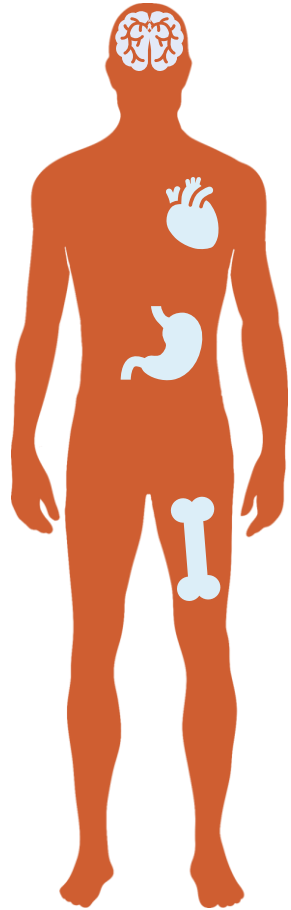


Adaptado de: Fizazi K, et al. Presented at European Society for Medical Oncology, Paris, France. September 9-13, 2022.

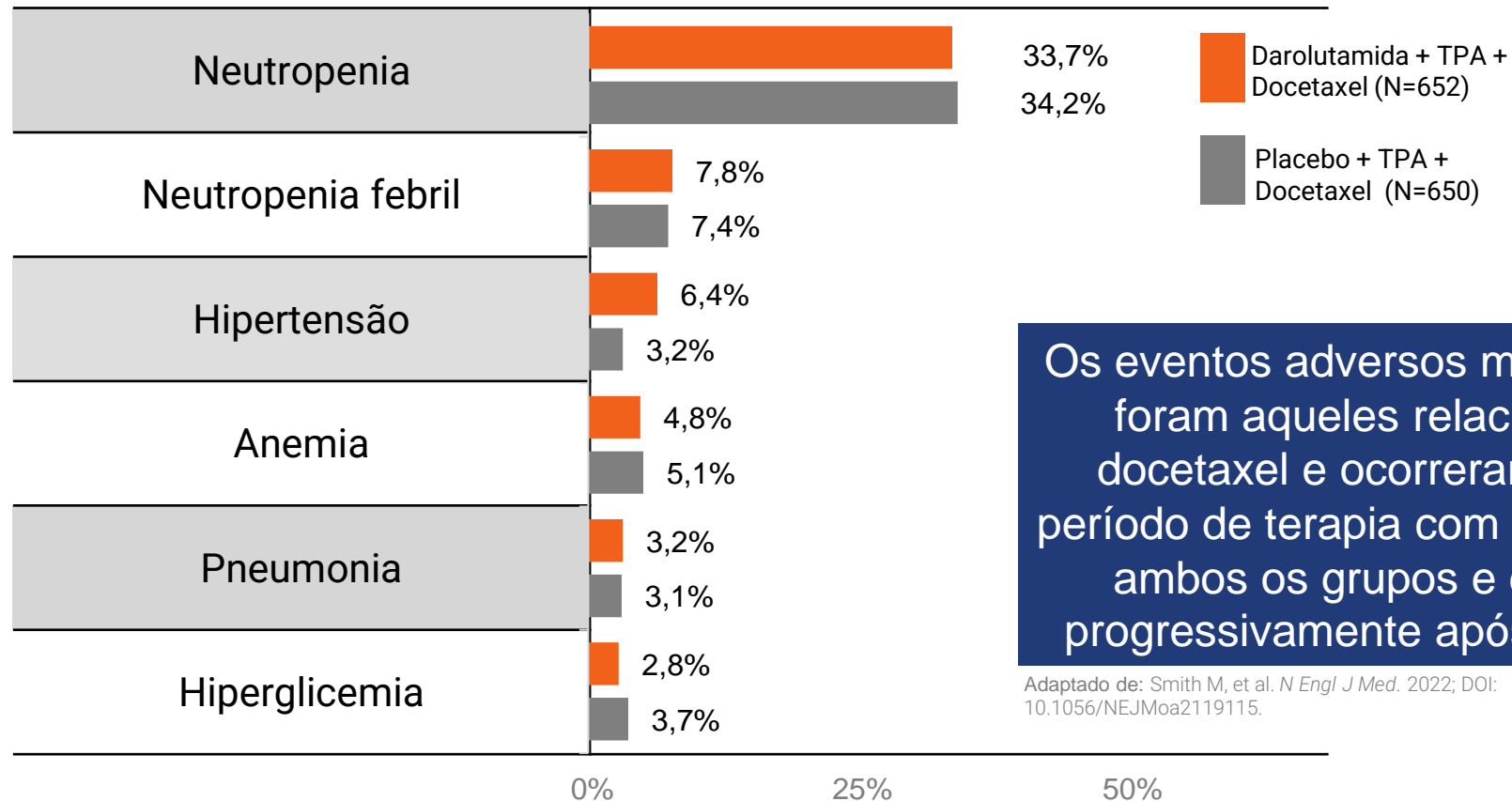
*Piora definida como queda de ≥ 3 pontos da avaliação basal em duas avaliações consecutivas com ≥ 4 semanas de diferença. †Piora definida como um aumento ≥ 2 pontos do basal em duas avaliações consecutivas com ≥ 4 semanas de diferença.

Fizazi K, et al. Presented at European Society for Medical Oncology, Paris, France. September 9-13, 2022.

Os eventos adversos mais comuns de graus 3-4 foram aqueles relacionados ao docetaxel e similares em ambos os braços



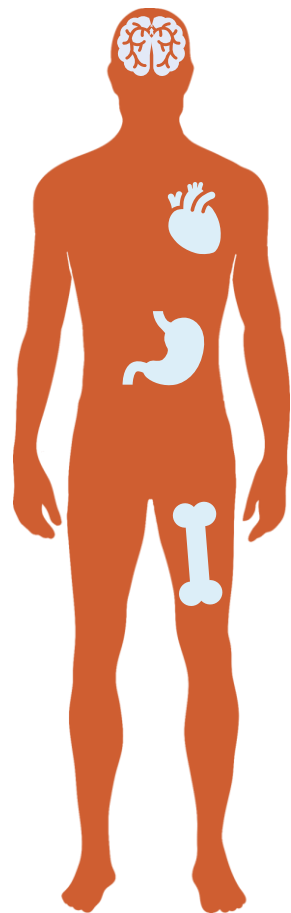
Eventos adversos grau 3 e 4



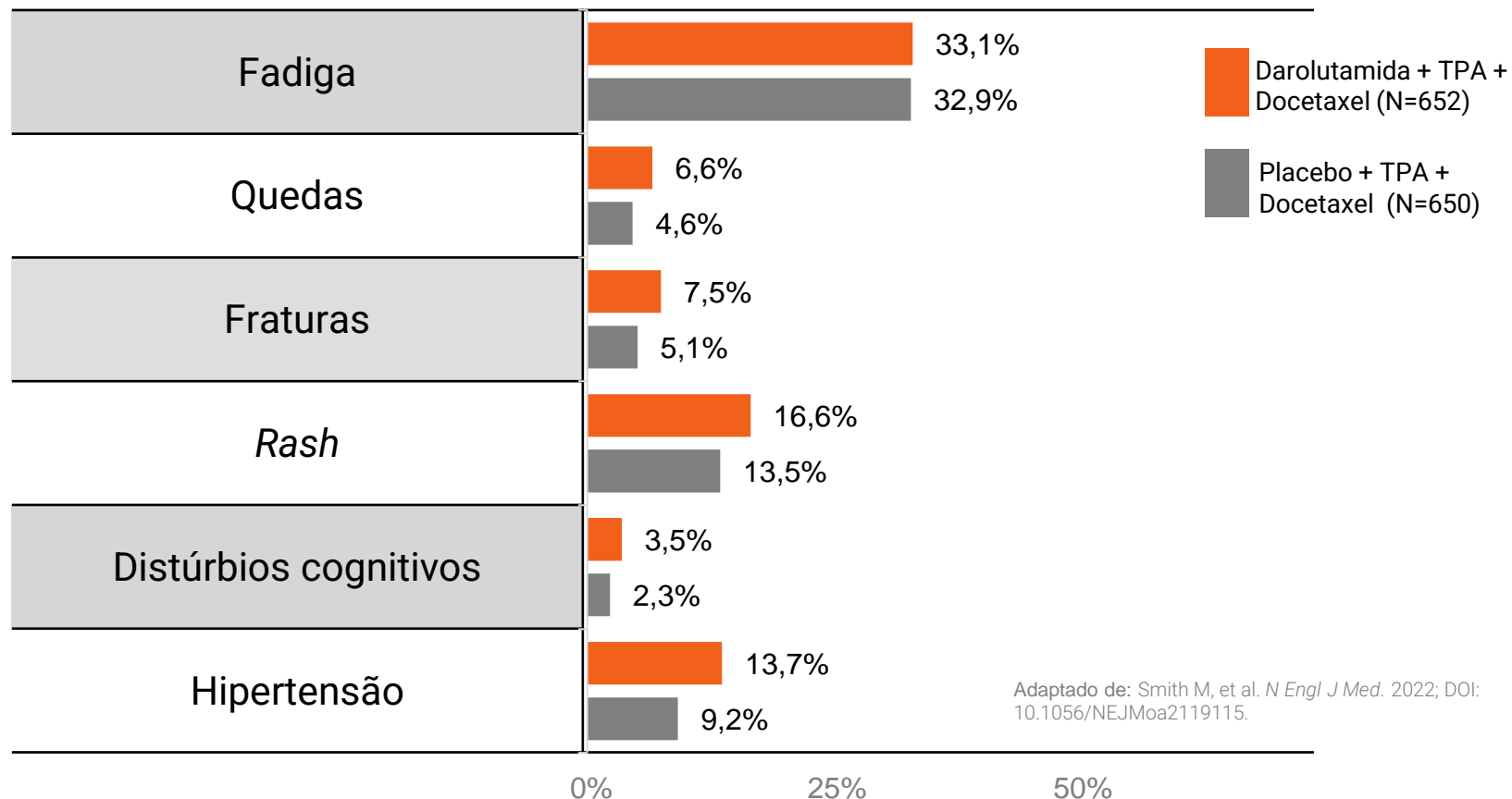
Os eventos adversos mais frequentes foram aqueles relacionados ao docetaxel e ocorreram durante o período de terapia com docetaxel para ambos os grupos e diminuíram progressivamente após seu término

Adaptado de: Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.

Darolutamida controla a doença com mínima toxicidade adicional



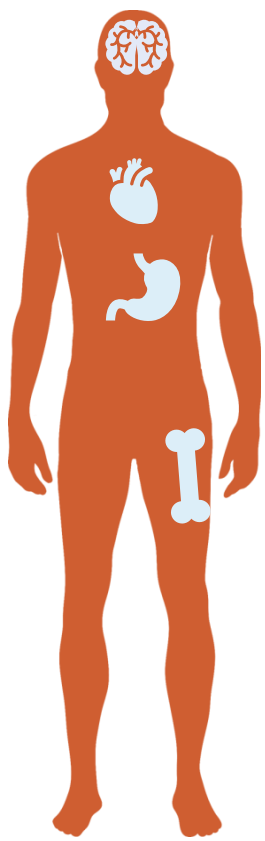
EAs que podem impactar o dia-a-dia (Qualquer Grau)^{1,2}



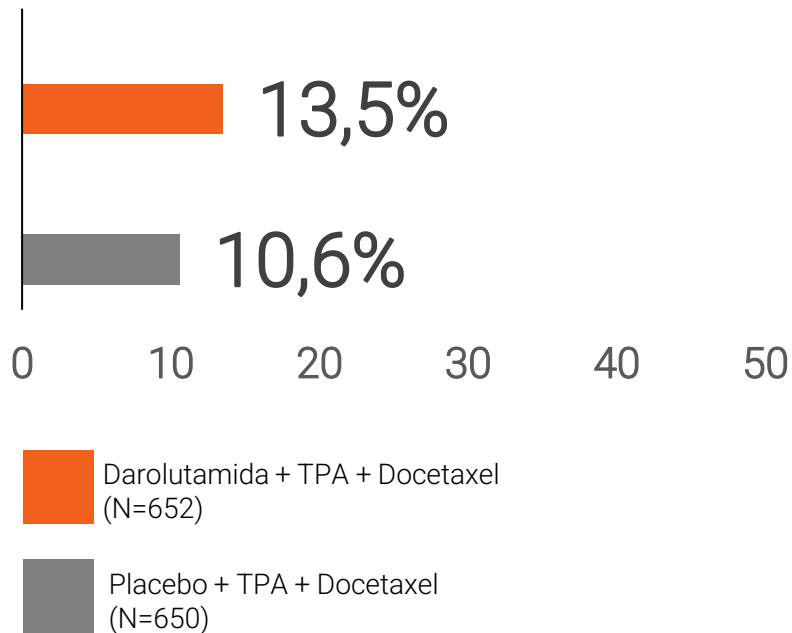
EAs, eventos adversos.

1. Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115

Taxas de descontinuação foram similares entre darolutamida e placebo e a combinação não interferiu no tratamento com docetaxel

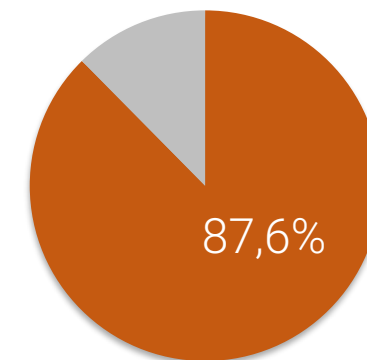


Taxa de descontinuação por EAs

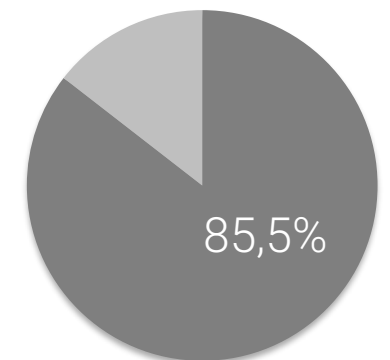


Adaptado de: Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.

Proporção de pacientes que completaram os 6 ciclos de Docetaxel em cada braço



Darolutamida + TPA + Docetaxel



Placebo + TPA + Docetaxel

Adaptado de: Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115.

EAs: Eventos adversos

1. Smith M, et al. *N Engl J Med.* 2022; DOI: 10.1056/NEJMoa2119115

Darolutamida + TPA + docetaxel apresentou maior redução absoluta do risco de morte

Revisão sistemática: Metanálise em rede – Menges *et al.* (2022)

Comparação indireta de sobrevida global

Comparação	HR (IC 95%)	GRADE
DARO + TPA + DOCE vs TPA	0,52 (0,43 a 0,64)	Alta
ENZA + TPA + DOCE vs. TPA	0,69 (0,47 a 1,02)	Muito baixa
ENZA + TPA vs TPA	0,60 (0,51 a 0,73)*	Baixa
APA + TPA vs TPA	0,65 (0,53 a 0,79)*	Alta
DARO + TPA + DOCE vs ENZA + TPA	0,86 (0,66 a 1,13)	Muito baixa
DARO + TPA + DOCE vs APA + TPA	0,80 (0,60 a 1,06)	Baixa
ENZA + TPA vs DOCE + TPA	0,79 (0,64 a 0,97)	Baixa
APA + TPA vs DOCE + TPA	0,85 (0,68 a 1,06)	Moderada
APA + TPA vs ENZA + TPA	1,07 (0,82 a 1,40)	Muito baixa
ENZA + TPA + DOCE vs. DOCE + TPA	0,90 (0,62 a 1,31)*	Muito baixa

Adaptado de Menges *et al.*, 2022

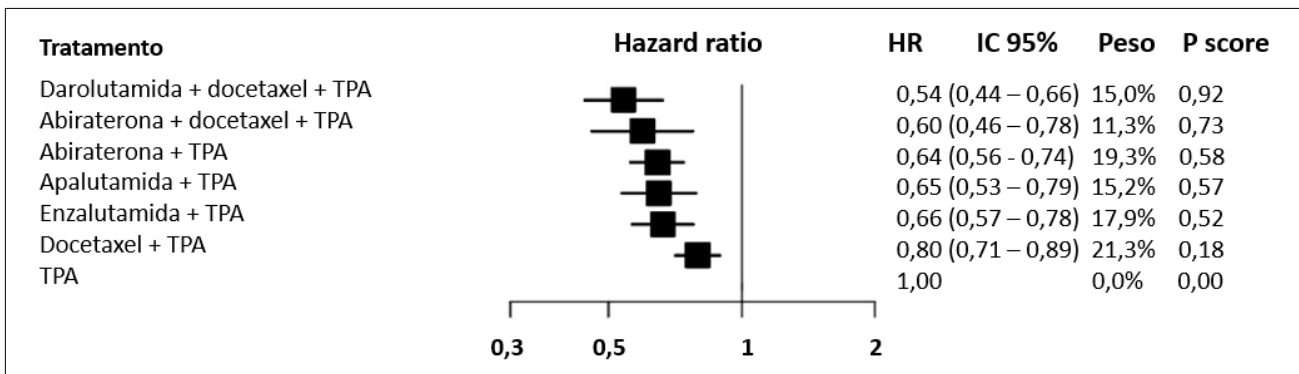
*Estimativas diretas de estudo

DARO, Darolutamida; TPA, terapia de privação androgênica; DOCE, Docetaxel; ENZA, Enzalutamida; APA, Apalutamida; ABI, abiraterona, EAs. Eventos adversos; IRR, incidência de *rate ratio*
Menges D, Yebyo HG, Sivec-Muniz S, Haile SR, Barbier MC, Tomonaga Y, et al. Treatments for Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer: Systematic Review, Network Meta-analysis, and Benefit-harm assessment. Eur Urol Oncol. 2022 May;

Darolutamida + TPA + docetaxel foi a terapia em 1º lugar no *ranking*, considerando benefício de sobrevida global

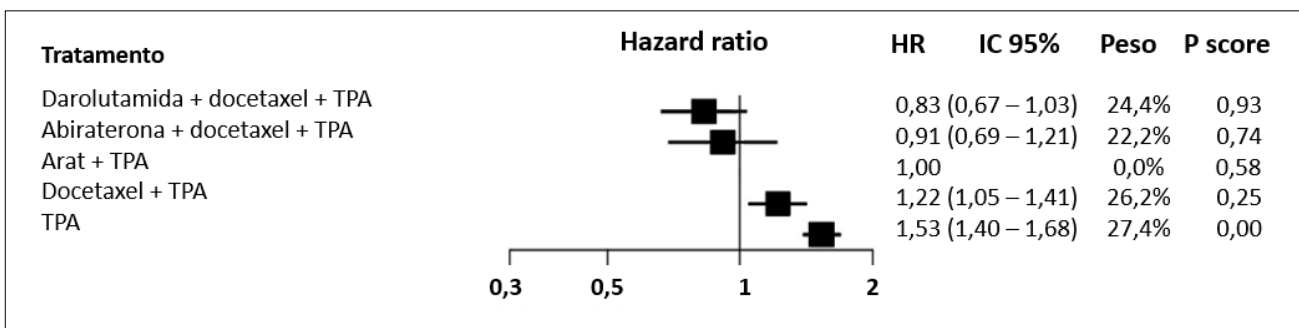
Revisão sistemática: Metanálise em rede – Mandel *et al.* (2022)

Gráfico de floresta – Sobrevida global das terapias vs. TPA



A terapia com **darolutamida + docetaxel + TPA** apresentou o **maior P score na redução do risco de morte** em comparação a monoterapia com TPA vs. outras opções terapêuticas para os pacientes com CPHSm

Gráfico de floresta – Sobrevida global das terapias vs. ARAT + TPA



A terapia com darolutamida + docetaxel + TPA mostrou o **maior P score na redução do risco de morte** em comparação aos **ARAT + TPA**, ou seja, enzalutamida + TPA e apalutamida + TPA

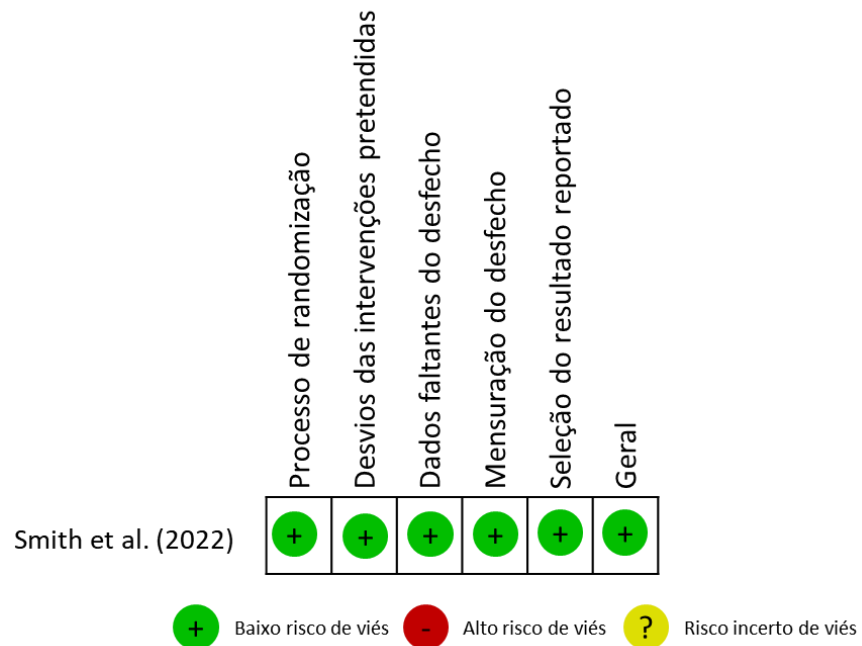
ARAT: Agente direcionado ao eixo do receptor androgênico (*Androgen receptor axis-targeted therapy agent*)

Mandel P, Hoeh B, Wenzel M, Preisser F, Tian Z, Tilki D, et al. Triplet or Doublet Therapy in Metastatic Hormone-sensitive Prostate Cancer Patients: A Systematic Review and Network Meta-analysis. Eur Urol Focus. 2022 Sep;

Avaliação da qualidade metodológica e qualidade da evidência

ESTUDO ARASENS

Risco de viés – ROB 2.0



GRADE

Avaliação da Certeza							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	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tempo para CRPC								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Segurança								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Tempo para progressão da dor								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE
Sobrevida livre de eventos esqueléticos								
1	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	não grave	nenhum	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

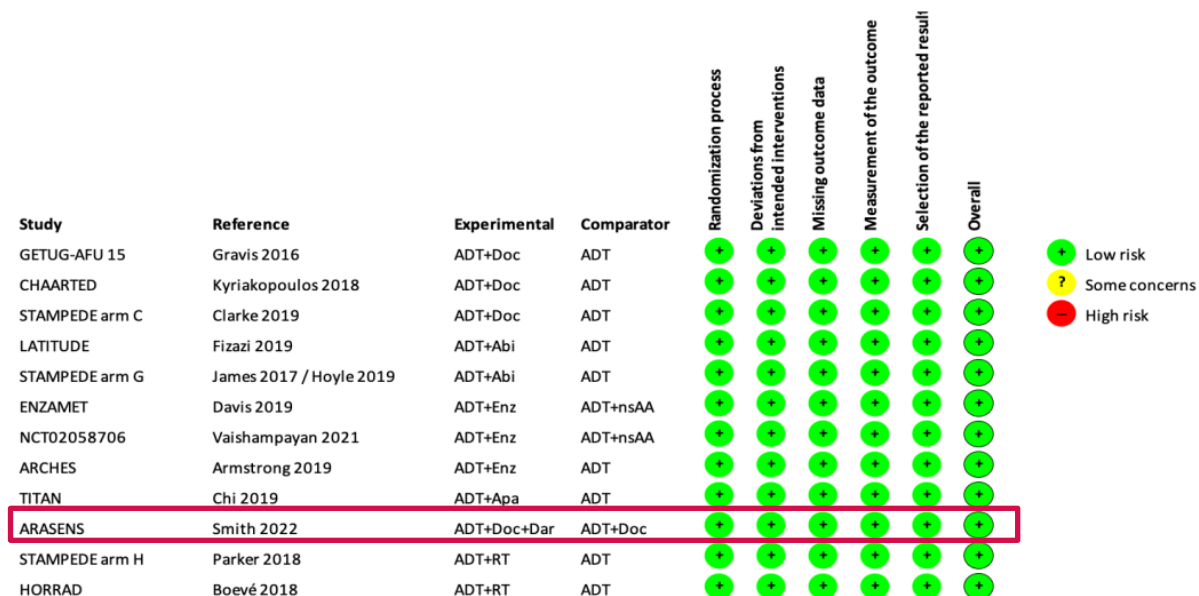
GRADE e risco de viés para ARASENS – Menges et al. (2022)

A qualidade metodológica e da evidência foram corroboradas pela análise de Menges et al. (2022)

Table 1 – Findings and GRADE assessment of direct, indirect, and network meta-analytical evidence regarding overall survival

Comparison	Direct estimate HR (95% CI)	Direct estimate Rating	Indirect estimate HR (95% CI)	Indirect estimate Rating	NMA estimate HR (95% CI)	NMA estimate Rating
Systemic combination treatments						
ADT + Doc + Dar vs ADT + Doc	0.68 (0.57–0.81)	High	–	–	0.68 (0.57–0.81)	High

Supplementary Figure 3: Risk of bias in studies regarding overall survival.



Avaliação da qualidade metodológica das metanálises

Ferramenta AMSTAR-2 determinou qualidade moderada das revisões sistemáticas utilizadas nas metanálises

Domínio	Menges et al. (2022)	Mandel et al. (2022)
1 - As perguntas de pesquisa e os critérios de inclusão para a revisão incluem os componentes do PICO?	Sim	Sim
2 - O relatório da revisão contém uma declaração explícita de que os métodos de revisão foram estabelecidos antes da realização da revisão e o relatório justificou quaisquer desvios significativos do protocolo?	Parcialmente Sim	Parcialmente Sim
3 - Os autores da revisão explicaram a seleção dos desenhos de estudo para inclusão na revisão?	Sim	Sim
4 - Os autores da revisão usaram uma estratégia abrangente de pesquisa de literatura?	Sim	Sim
5 - Os autores da revisão realizaram a seleção do estudo em duplicata?	Não	Sim
6 - Os autores da revisão realizaram a extração de dados em duplicata?	Não	Não
7 - Os autores da revisão fornecem uma lista de estudos excluídos e justificam as exclusões?	Não	Não
8 - Os autores da revisão descrevem os estudos incluídos em detalhes adequados?	Sim	Sim
9 - Os autores da revisão usaram uma técnica satisfatória para avaliar o risco de viés (RoB) em estudos individuais que foram incluídos na revisão?	Sim	Sim
10 - Os autores da revisão relataram as fontes de financiamento para os estudos incluídos na revisão?	Sim	Sim
11 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão usaram métodos apropriados para a combinação estatística de resultados?	Sim	Sim
12 - Se a metanálise foi realizada, os autores da revisão avaliaram o impacto potencial do risco de viés em estudos individuais sobre os resultados da metanálise ou outra síntese de evidências?	Sim	Sim
13 - Os autores da revisão consideraram risco de viés em estudos individuais ao interpretar / discutir os resultados da revisão?	Sim	Sim
14 - Os autores da revisão forneceram uma explicação satisfatória e discussão de qualquer heterogeneidade observada nos resultados da revisão?	Sim	Sim
15 - Se eles realizaram síntese quantitativa, os autores da revisão realizaram uma investigação adequada do viés de publicação (pequeno viés de estudo) e discutiram seu provável impacto nos resultados da revisão?	Sim	Não
16 - Os autores da revisão relataram quaisquer fontes potenciais de conflito de interesses, incluindo algum financiamento recebido para realizar a revisão?	Sim	Sim
Qualidade metodológica geral (Criticamente baixa, Baixa, Moderada ou Alta)	Moderado	Moderado

Análise econômica

ANÁLISE DE CUSTO-EFETIVIDADE E DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

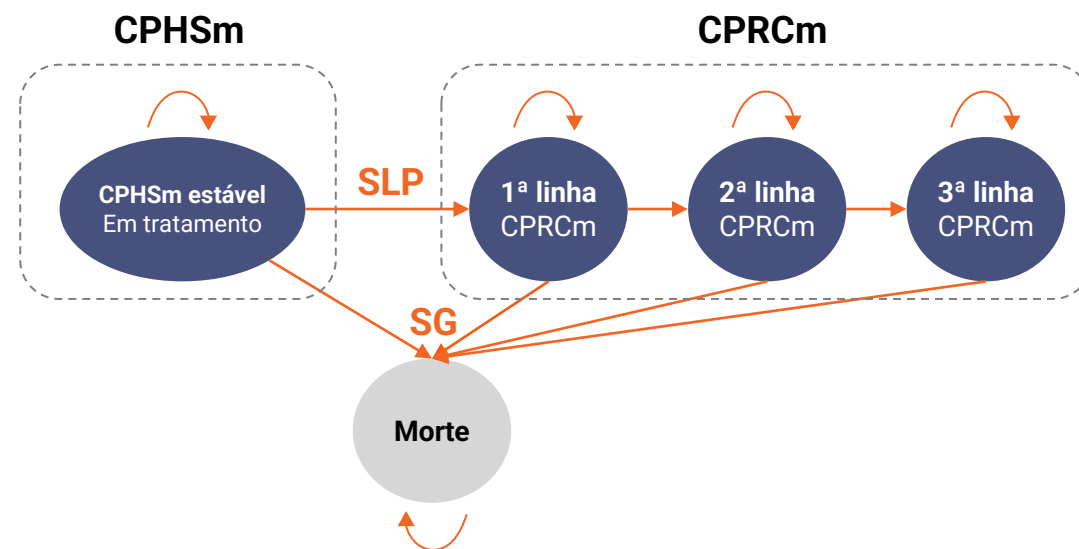
Modelo de custo-efetividade – Resumo dos parâmetros

Parâmetro	Premissa
População alvo	Pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível
Perspectiva da análise	Saúde suplementar
Comparador	Docetaxel + TPA; Apalutamida + TPA; Enzalutamida + TPA; TPA
Horizonte temporal	10 anos
Medidas de efetividade	Anos de vida ganho (AVG) e anos de vida ajustados pela qualidade (AVAQ)
Estimativa de custos	Custos médicos diretos
Moeda	Real (R\$)
Fonte de preços	CMED – Preço fábrica com 18% de ICMS
Modelo matemático	Modelo de sobrevida particionada
Análise de sensibilidade	Análise de sensibilidade probabilística e determinística
Taxa de desconto	5%

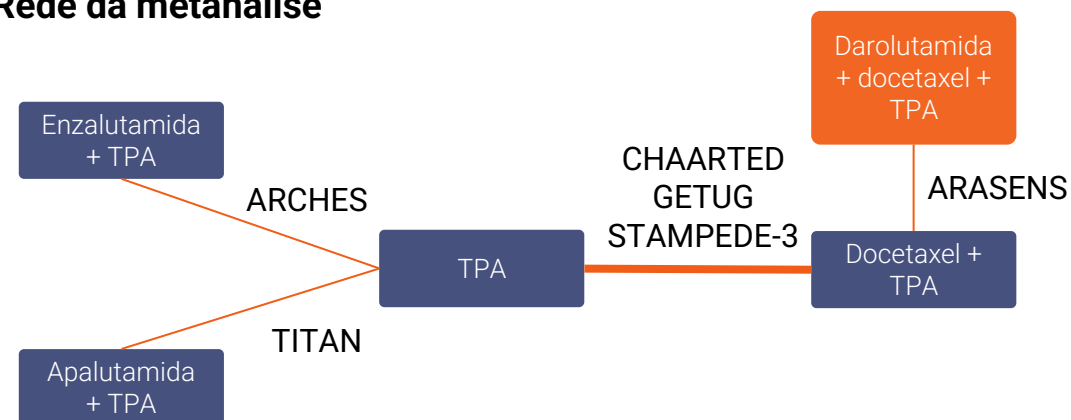
Medicamento	Preço Fábrica 18% ICMS	Medicamento	Preço Fábrica 18% ICMS
Darolutamida (300mg x 120cp)	R\$ 13.696,10	Docetaxel (20mg x 1ml)	R\$ 891,57
Apalutamida (60mg x 120cp)	R\$ 13.696,10	TPA (média)	R\$ 661,83*
Enzalutamida (40mg x 120cp)	R\$ 13.696,14		

*Custo médio por ciclo com base nos preços de leuprorrelina, gossierrelina e triptorrelina
tTPA: Terapia de privação androgênica

Estados de transição do modelo

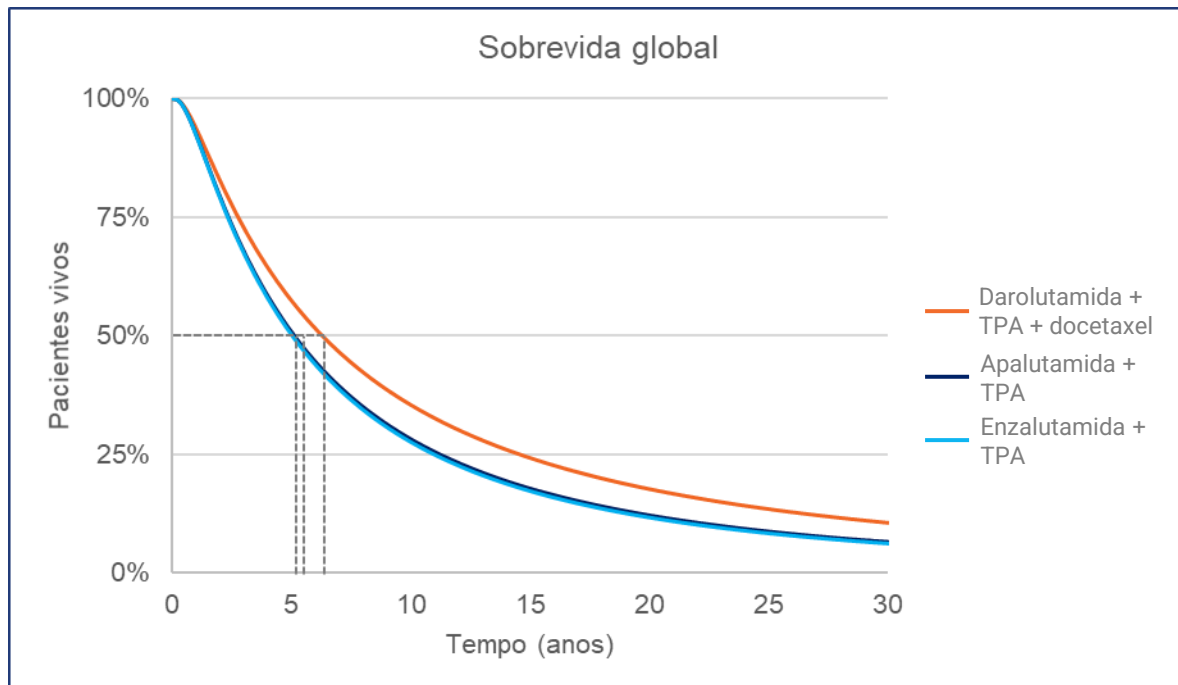


Rede da metanálise



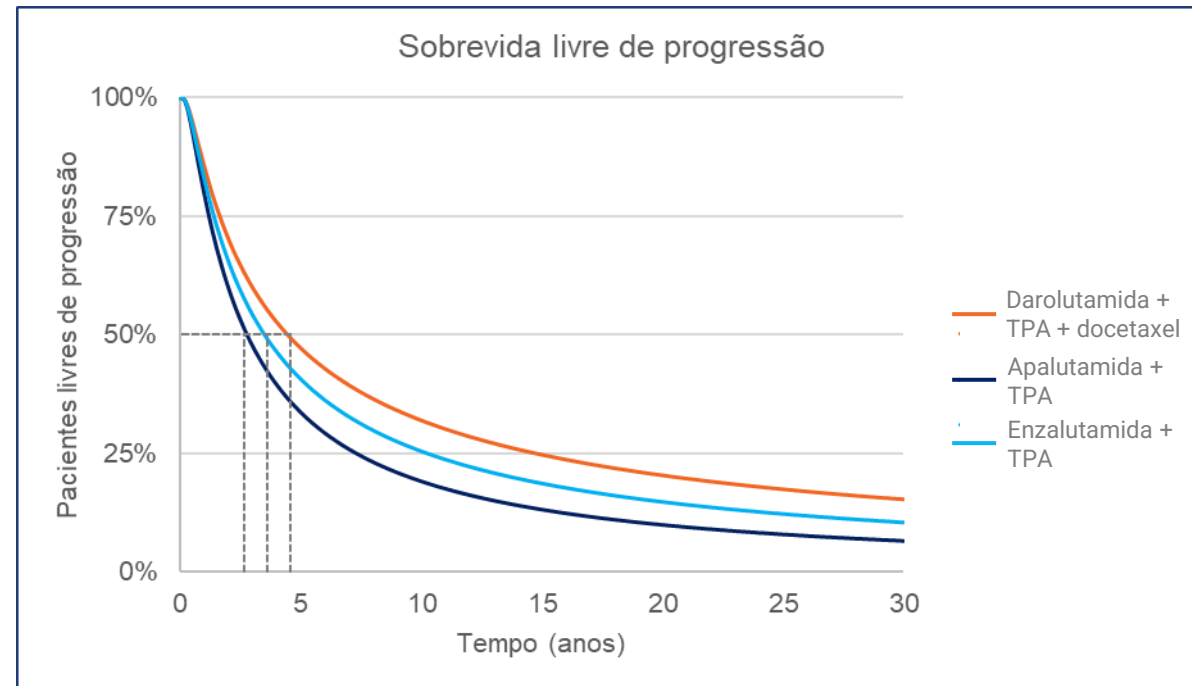
Medianas de sobrevida conforme modelo econômico

As curvas de Kaplan-Meier abaixo foram retiradas do modelo econômico e mostram uma **mediana de sobrevida global e sobrevida livre de progressão superior** na terapia com **darolutamida** em comparação com apalutamida e enzalutamida



Mediana de sobrevida global (anos)

Darolutamida + docetaxel + TPA	Apalutamida + TPA	Enzalutamida + TPA
6,29	5,06	4,98



Mediana de sobrevida livre de progressão (anos)

Darolutamida + docetaxel + TPA	Apalutamida + TPA	Enzalutamida + TPA
4,45	2,76	3,53

Modelo de custo-efetividade - Resultados

Resultados do modelo de custo-efetividade

Tratamentos	Custos totais	AVG	AVAQ	SLP	Δ Custos	Δ AVAQ	RCEI
Darolutamida + docetaxel + TPA	R\$ 958.954,67	5,12	4,01	4,47	-	-	-
Docetaxel + TPA	R\$ 322.952,01	4,29	3,12	2,13	R\$ 636.002,66	0,90	R\$ 708.750,12
Apalutamida + TPA	R\$ 766.534,40	4,70	3,61	3,58	R\$ 192.420,27	0,40	R\$ 476.743,32
Enzalutamida + TPA	R\$ 830.054,53	4,67	3,66	4,05	R\$ 128.900,14	0,35	R\$ 366.497,06
TPA	R\$ 275.015,23	3,76	2,69	1,45	R\$ 683.939,44	1,32	R\$ 516.603,73

O tempo superior de tratamento com darolutamida, balizado pelo resultado de SLP, bem como a sobrevida global superior justificam os custos totais mais altos em comparação às outras terapias

Modelo de custo-efetividade – Análise de cenário

Resultados do modelo de custo-efetividade

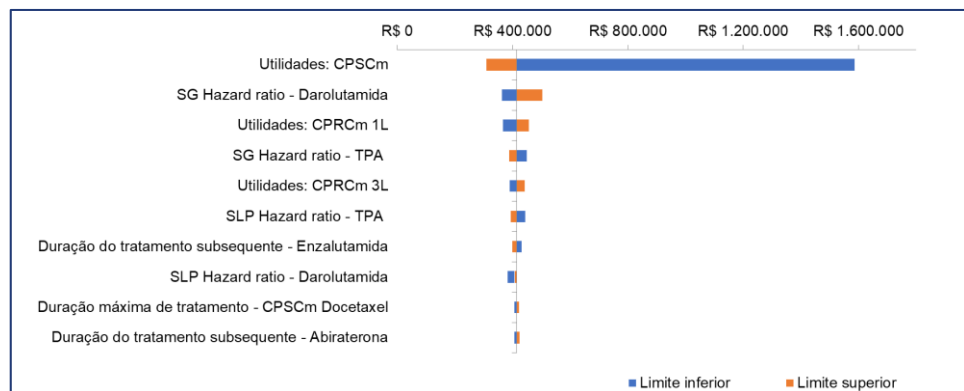
Tratamentos	Custos totais	AVG	AVAQ	SLP	Δ Custos	Δ AVAQ	RCEI
Darolutamida + docetaxel + TPA	R\$ 958.954,67	5,12	4,01	4,47	-	-	-
Apalutamida + TPA	R\$ 885.628,54	4,70	3,74	4,47	R\$ 73.326,14	0,27	R\$ 270.145,57
Enzalutamida + TPA	R\$ 882.994,54	4,67	3,72	4,47	R\$ 75.960,13	0,29	R\$ 257.588,31

Igualando as curvas de sobrevida livre de progressão de apalutamida e enzalutamida com a curva de darolutamida observa-se uma redução importante nos resultados de RCEI

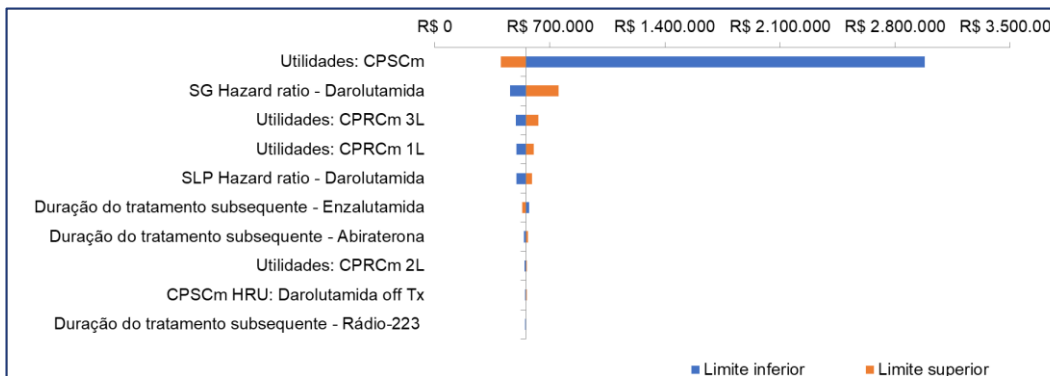
Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros que apresentaram maior influência nos resultados de RCEI/AVAQ foram os **valores de utilidade e de sobrevida**

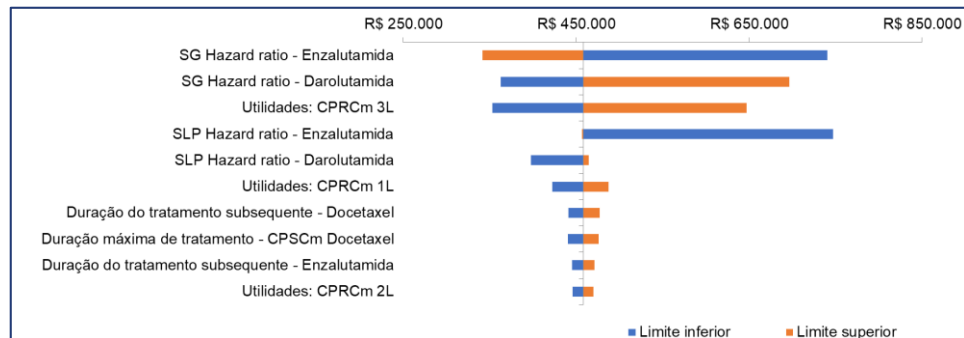
Darolutamida + TPA + Docetaxel vs TPA



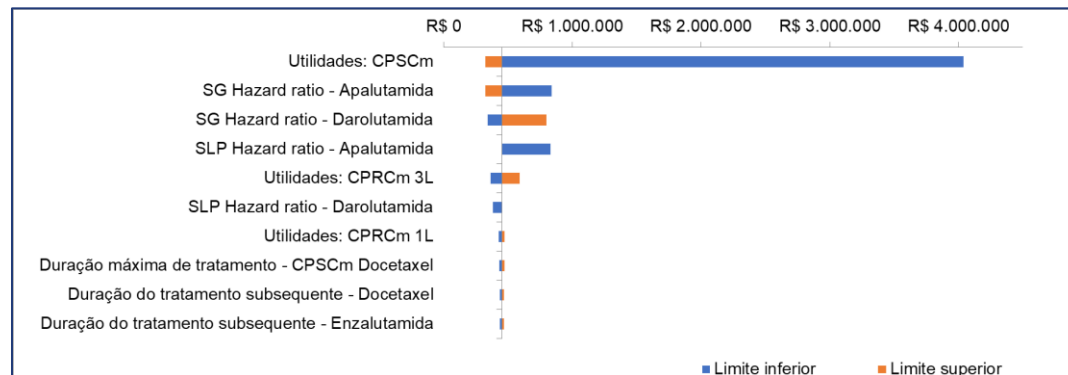
Darolutamida + TPA + Docetaxel vs Docetaxel + TPA



Darolutamida + TPA + Docetaxel vs Enzalutamida + TPA



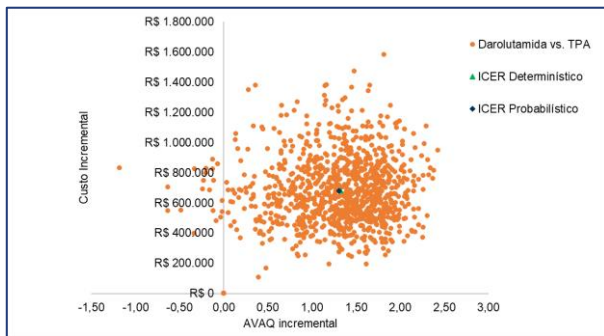
Darolutamida + TPA + Docetaxel vs Apalutamida + TPA



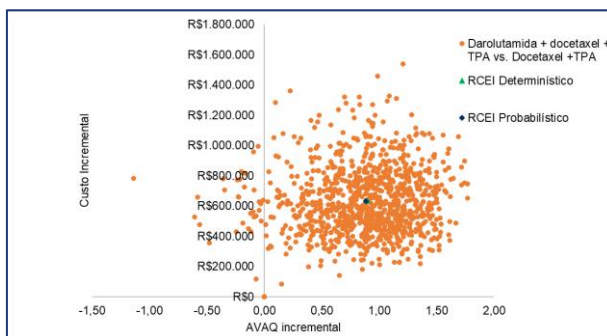
Análise de sensibilidade probabilística

Darolutamida + docetaxel + TPA

vs TPA



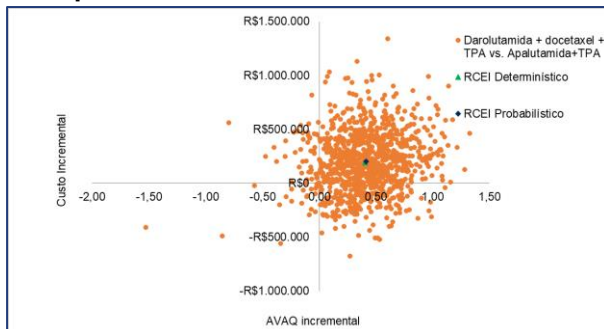
vs. Docetaxel + TPA



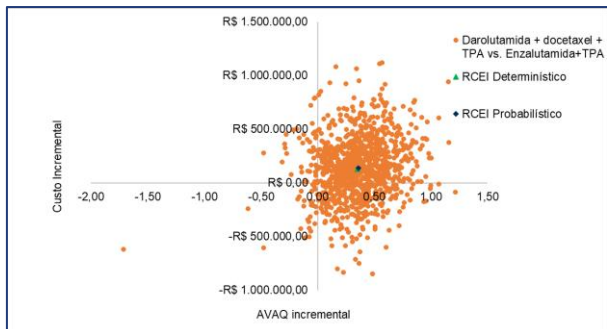
A grande maioria das iterações encontram-se no **quadrante superior direito**, ou seja, maior custo e maior efetividade

Darolutamida + docetaxel + TPA

vs. Apalutamida + TPA



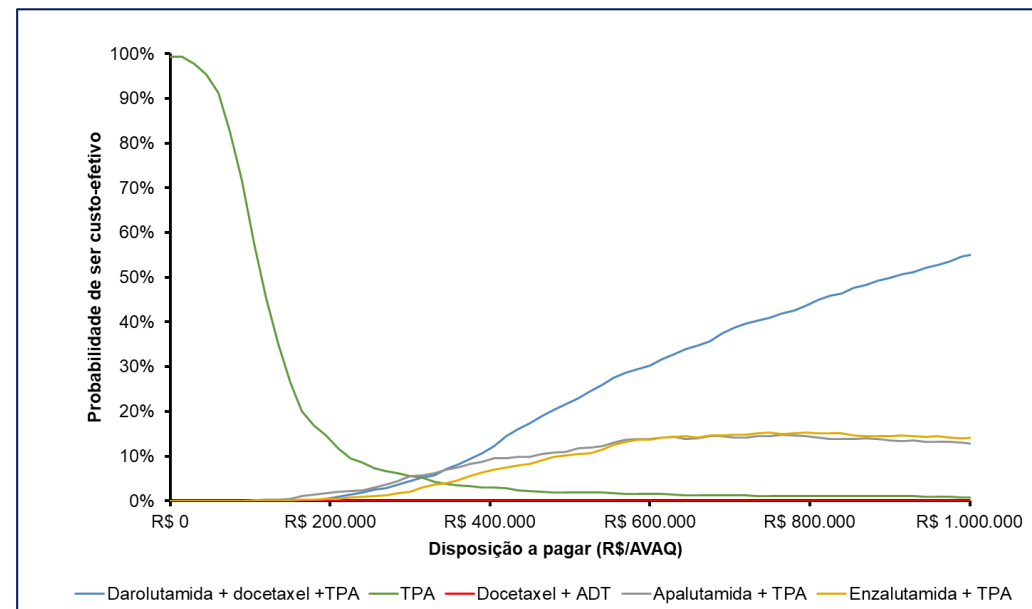
vs. Enzalutamida + TPA



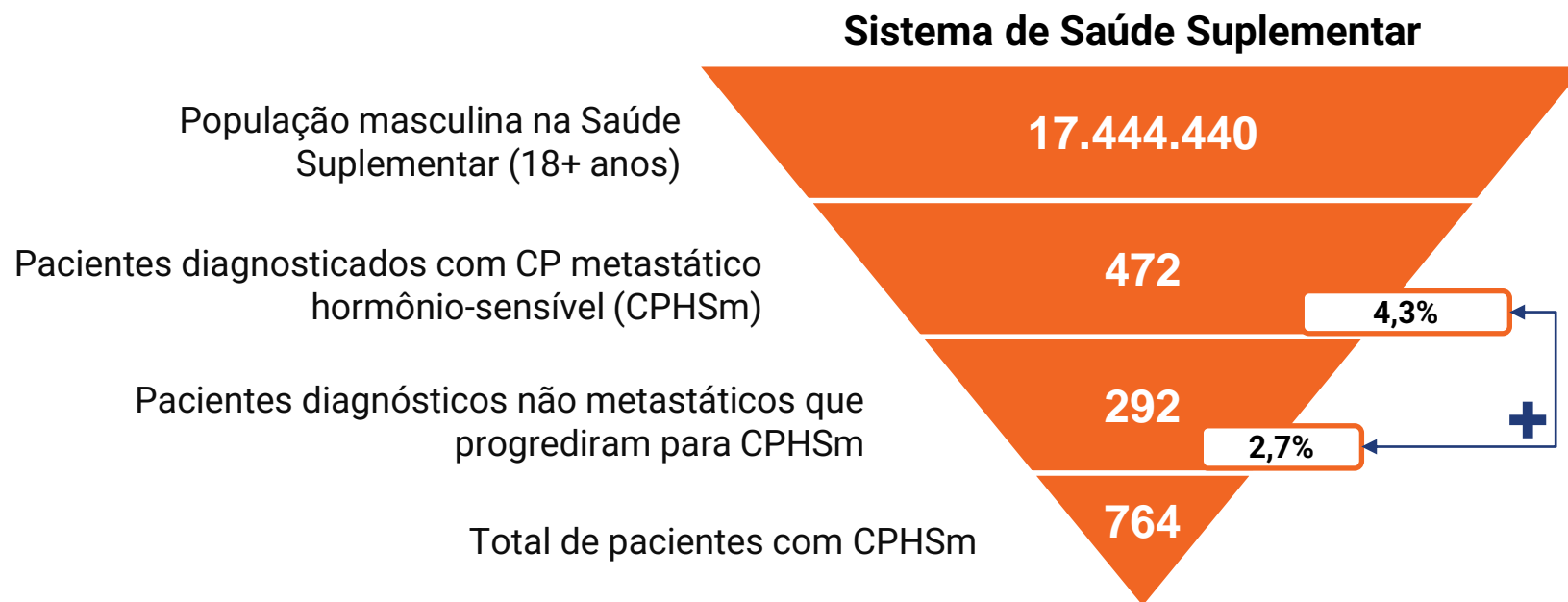
As iterações encontram-se principalmente no quadrante superior direito, porém há uma **concentração no quadrante inferior direito (dominância)**

Darolutamida + docetaxel + TPA é a tecnologia que apresenta **maior probabilidade de ser custo-efetiva** em limiares mais altos

Gráfico de disposição a pagar



Epidemiologia do CPHSm – Impacto orçamentário



	2023	2024	2025	2026	2027
Total de pacientes incidentes com CPHSm	764	772	779	786	793
Total de pacientes com CPHSm por ano (acumulativo)	764	1.536	2.315	3.102	3.894

1. ANS TabNet - Informações em Saúde Suplementar. 2021. 2. INCA. Instituto Nacional de Câncer - Estimativa 2020 [Internet]. [cited 2020 Dec 4]. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa> 3. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). J Clin Oncol [Internet]. 2013 May 20;31(15_suppl):e16052–e16052. Available from: http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052 4. Hernandez RK, Cetin K, Pirolli M, Quigley J, Quach D, Smith P, et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. Can J Urol [Internet]. 2015 Aug;22(4):7858–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26267023>

Análise de impacto orçamentário – Resultado

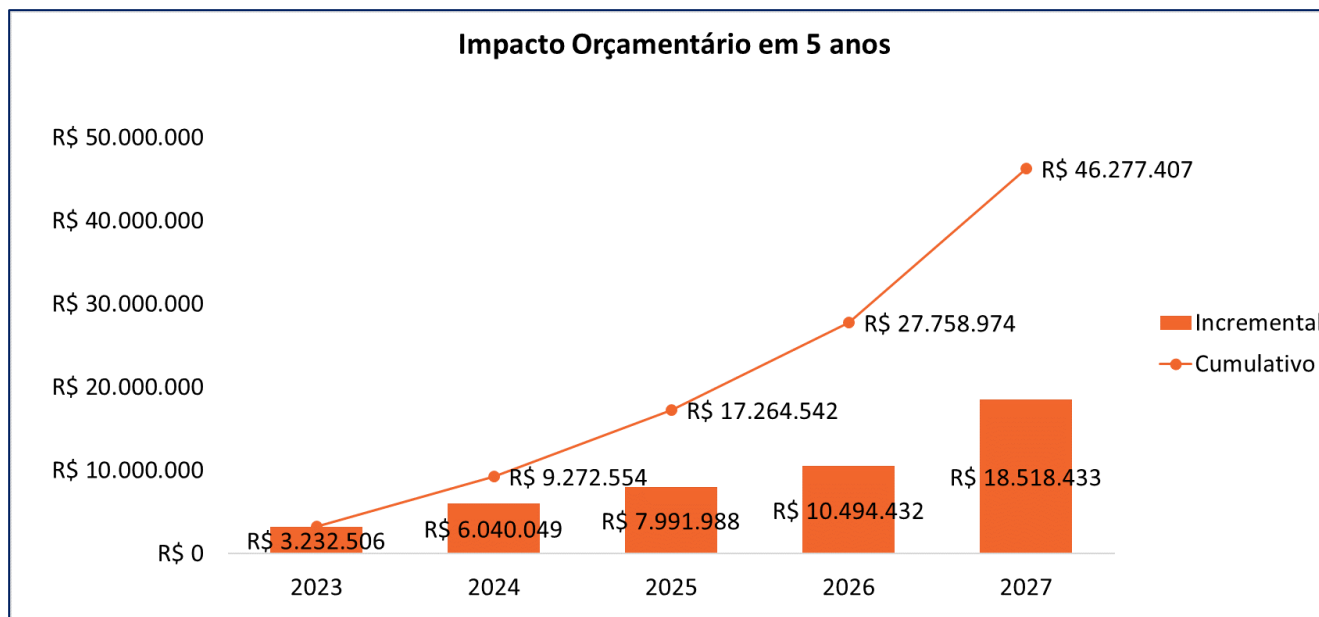
Participação de mercado

Tratamento	Cenário atual					Cenário proposto				
	2023	2024	2025	2026	2027	2023	2024	2025	2026	2027
Darolutamida + dococetaxel + TPA	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,0%	5,0%	6,0%	9,0%	12,0%
Docetaxel + TPA	20,0%	17,0%	15,0%	15,0%	15,0%	16,0%	12,0%	9,0%	6,0%	3,0%
Apalutamida + TPA	15,0%	17,0%	20,0%	22,0%	25,0%	15,0%	17,0%	20,0%	22,0%	25,0%
Enzalutamida + TPA	15,0%	17,0%	20,0%	22,0%	25,0%	15,0%	17,0%	20,0%	22,0%	25,0%
TPA	50,0%	49,0%	45,0%	41,0%	35,0%	50,0%	49,0%	45,0%	41,0%	35,0%

Resultado

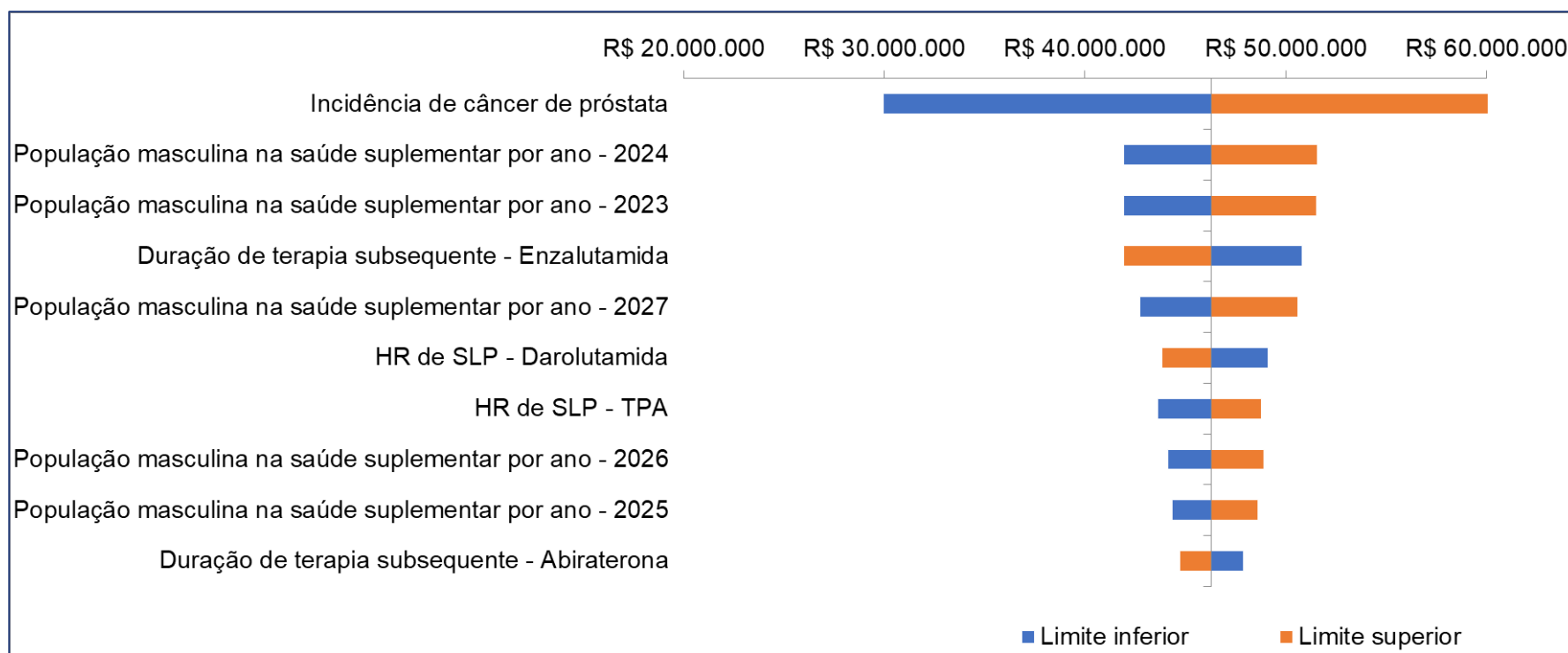
Ano	Custos totais sem darolutamida	Custos totais com darolutamida	Impacto orçamentário
2023	R\$ 113.327.833	R\$ 116.560.338	R\$ 3.232.506
2024	R\$ 189.713.483	R\$ 195.753.532	R\$ 6.040.049
2025	R\$ 241.409.585	R\$ 249.401.573	R\$ 7.991.988
2026	R\$ 283.731.194	R\$ 294.225.626	R\$ 10.494.432
2027	R\$ 318.292.112	R\$ 336.810.545	R\$ 18.518.433
Total	R\$ 1.146.474.207	R\$ 1.192.751.614	R\$ 46.277.407

Média de R\$ 9,2 milhões por ano



Análise de sensibilidade determinística

Os parâmetros que apresentaram maior influência nos resultados de impacto orçamentário foram a **epidemiologia, SLP de darolutamida e de TPA (CPHSm)** além da **duração da terapia com enzalutamida/abiraterona** na progressão (CPRCm)



Recomendações em agências internacionais de ATS



Canadian Agency for Drugs
and Technologies in Health
(CANADA)



The National Institute for
Health and Care Excellence
(REINO UNIDO)



Pharmaceutical Benefits
Advisory Committee
(AUSTRALIA)



Gemeinsame
Bundesausschuss
(ALEMANHA)



Haute Autorité de Santé
(FRANÇA)

Recomendação de reembolso¹

Em avaliação pelo NICE²

Em avaliação regulatória e ATS

Em avaliação regulatória e ATS

Em avaliação regulatória e ATS

1. CADTH. CADTH Reimbursement Recommendation: Darolutamide (Nubeqa). 2023. Disponível em: https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2023/PC0294%20Nubeqa%20-%20CADTH%20Final%20Recommendation_KT_DM_KT-meta.pdf. Acesso em: 25/01/2023 ; 2. NICE. Darolutamide with androgen deprivation therapy and docetaxel for treating hormone-sensitive metastatic prostate cancer [ID3971]. 2023. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10860>. Acesso em: 25/01/2023

Motivação para solicitação de incorporação de darolutamida para CPHSm

Eficácia

Disponibilizar uma terapia que apresenta superioridade em estudo com terapia dupla como comparador

Intensificação

Início do tratamento intensificado com docetaxel proporciona ganho de sobrevida na combinação com darolutamida + TPA

Negociação

Aumento da competitividade no mercado, otimizando acordos comerciais



Segurança

Oferecer uma molécula que traz eficácia adicional com perfil de toxicidade similar ao placebo e com baixo potencial de interação medicamentosa

13ª REUNIÃO TÉCNICA DO COSAÚDE – 2023

Discussão de Tecnologias: Proposta de Atualização do Rol

14 de fevereiro de 2023

Rubens Park

Médico urologista, PhD

Ricardo Saad

Farmacêutico, MSc

Obrigado

Darolutamida para o tratamento de pacientes com câncer de próstata hormônio-sensível metastático (CPHSm)

Minibula

NUBEQA® (darolutamida). REG. MS 1.7056.0120. INDICAÇÕES: NUBEQA® (darolutamida) é indicado para o tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração (CPRCnm) e para o tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm) em combinação com docetaxel. **CONTRAINDICAÇÕES:** NUBEQA® (darolutamida) está contraindicado para mulheres grávidas. **ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES:** Não há advertências e precauções conhecidas para o uso de NUBEQA® (darolutamida). **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS:** O uso concomitante de rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e Erva de São João com NUBEQA®(darolutamida) não é recomendado. **REAÇÕES ADVERSAS:** A reação adversa mais frequentemente observada ($\geq 10\%$) em pacientes com CPRCnm recebendo NUBEQA® (darolutamida) foi a fadiga. As reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 10\%$) em pacientes com CPHSm recebendo NUBEQA® (darolutamida) em combinação com docetaxel foram erupção cutânea (rash) e hipertensão. **POSOLOGIA:** CPRCnm e CPHSm: A dose recomendada é de 600 mg (dois comprimidos revestidos de 300 mg) de darolutamida, duas vezes ao dia, equivalente a uma dose total de 1200 mg por dia. Os comprimidos devem ser ingeridos inteiros com alimentos. NUBEQA® (darolutamida) deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável. Pacientes recebendo NUBEQA® (darolutamida) também devem receber um análogo do hormônio liberador de hormônio luteinizante (LHRH)concomitantemente ou devem ter orquiectomia bilateral. Se uma dose de NUBEQA® (darolutamida) for esquecida, a mesma deve ser ingerida assim que o paciente se lembrar, antes da próxima dose. O paciente não deve ingerir duas doses para compensar uma dose esquecida. CPHSm: Pacientes com CPHSm devem receber NUBEQA® (darolutamida) em combinação com docetaxel (veja "Propriedades farmacodinâmicas"). O primeiro dos 6 ciclos de docetaxel deve ser administrado dentro de 6 semanas após o início do tratamento com NUBEQA® (darolutamida). As recomendações da bula do docetaxel devem ser seguidas. O tratamento com NUBEQA® (darolutamida) deve ser continuado até a progressão da doença ou toxicidade inaceitável, mesmo que um ciclo de docetaxel esteja atrasado, interrompido ou descontinuado. **PRODUTO DE VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. PARA INFORMAÇÕES COMPLETAS, VIDE BULA DO PRODUTO.**

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

CONTRAINDICAÇÃO: NUBEQA® (darolutamida) está contraindicado para mulheres grávidas.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: O uso concomitante de rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e Erva de São João com NUBEQA®(darolutamida) não é recomendado.

UAT 74 – DAROLUTAMIDA

**TRATAMENTO DE PACIENTES COM CÂNCER DE PRÓSTATA METASTÁTICO HORMÔNIO-SENSÍVEL EM
COMBINAÇÃO COM DOCETAXEL**

RELATÓRIO DE ANÁLISE CRÍTICA - RAC

13ª REUNIÃO TÉCNICA DA COMISSÃO DE ATUALIZAÇÃO DO ROL DE PROCEDIMENTOS E EVENTOS EM SAÚDE

14/02/2023

- **Protocolo:** 2022.2.000105
- **Nº UAT:** 74
- **Tipo de PAR:** Incorporação
- **Tecnologia:** Darolutamida
- **Indicação de uso:** Tratamento de pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível em combinação com docetaxel

PERGUNTA DE PESQUISA

Darolutamida associada a docetaxel + terapia de privação androgênica é eficaz e segura para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível?

P (População)	Pacientes adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível (CPHSm)
I (Intervenção)	Darolutamida associada a docetaxel + terapia de privação androgênica (TPA)
C (Comparador)	Placebo, TPA em monoterapia, tratamento de suporte associado a docetaxel + TPA ou TPA associada a apalutamida ou enzalutamida
O (Desfechos)	Primários: sobrevida global, tempo para progressão da doença e eventos adversos graves Secundários: quaisquer eventos adversos e qualidade de vida
T (Tipos de estudo)	Ensaio clínico randomizado (ECR); na ausência dos mesmos, foram considerados nesta sequência: ensaios clínicos não randomizados, coortes prospectivos e retrospectivos, caso-controle, estudos de braço único (observacionais ou experimentais)

Foi identificado pelos pareceristas um ensaio clínico randomizado (relatado em cinco publicações) que contribuiu com a análise dos desfechos: ARASENS trial [Smith 2022] - ECR fase 3, duplo cego, controlado por placebo.

Estudo - autor / ano	ARASENS trial – Smith / 2022
País	286 centros de 23 países
População de interesse (n)	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos (≥ 18 anos) com diagnóstico confirmado de CPHSm • ECOG 0 ou 1 • Candidatos ao tratamento com TPA e docetaxel • Funções adequadas dos órgãos • 1.306 participantes incluídos
Intervenção (n)	<p>Darolutamida (600 mg, duas vezes ao dia) associado a docetaxel e TPA - (n = 651)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Todos os participantes receberam TPA (agonista ou antagonista do LHRH) ou foram submetidos a orquiectomia 12 semanas antes da randomização, e docetaxel juntamente com prednisona ou prednisolona (seis ciclos; 75 mg/m²), iniciado em até 6 semanas após a randomização • Até progressão sintomática da doença, mudança na terapia antineoplásica, efeitos tóxicos inaceitáveis, decisão do paciente ou do médico, morte ou não adesão

Comparadores (n)	Placebo, associado a docetaxel e TPA - (n = 655)
Desfechos e <i>time point</i> de avaliação (conforme relatado pelo estudo)	Primário <ul style="list-style-type: none">• Sobrevida global
	Secundários <ul style="list-style-type: none">• Tempo para resistência à castração• Tempo para progressão da dor• Sobrevida livre de eventos esqueléticos sintomáticos• Tempo para o primeiro evento esquelético sintomático• Tempo para início da terapia antineoplásica sistêmica subsequente• Tempo para piora dos sintomas físicos relacionados à doença• Tempo para início de tratamento com opioides por sete ou mais dias consecutivos• Eventos adversos graves• Qualquer evento adverso <p>Os participantes foram avaliados a cada 12 semanas.</p>
Financiamento	Bayer S.A. e Orion Pharma S.A.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS - Resultados, por desfecho, na análise dos pareceristas

Desfechos	Resultados
	Smith / 2022
Sobrevida global	<p>HR 0,68; IC 95% 0,57 a 0,80</p> <p>(vivos: 64,9% darolutamida versus 53,6% placebo; n = 1306)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 43% a 20% no risco de morte com o uso de darolutamida + docetaxel +TPA</p>
Tempo para progressão da doença	<p>HR 0,36; IC 95% 0,30 a 0,42</p> <p>(livres de progressão: 65% darolutamida versus 40% placebo; n = 1306)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 70% a 58% do risco de progressão com o uso de darolutamida + docetaxel +TPA</p>
Eventos adversos graves	<p>RR 1,06; IC 95% 0,94 a 1,20 (n = 1302)</p> <p>IC 95% compatível com redução de 6% a aumento de 20% do risco de eventos adversos graves com o uso de darolutamida + docetaxel +TPA</p>
Quaisquer eventos adversos	<p>RR 1,01; IC 95% 1,00 a 1,02 (n = 1302)</p> <p>IC 95% compatível com nenhuma diferença a aumento de 2% do risco de quaisquer eventos adversos com o uso de darolutamida + docetaxel +TPA</p>
Qualidade de vida	Não avaliado

QUALIDADE METODOLÓGICA - Risco de viés dos estudos incluídos

Estudo / domínio		Smith 2022
Geração da sequência de alocação		<p>RISCO INCERTO</p> <p>Justificativa: o método para geração da sequência de alocação não foi relatado.</p>
Sigilo de alocação		<p>RISCO INCERTO</p> <p>Justificativa: o método para manutenção do sigilo de alocação não foi relatado.</p>
Mascaramento (participantes e equipe)	Sobrevida global	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “This international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial”</p> <p>Justificativa: o mascaramento não está claro, porém, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participantes.</p>
	Tempo para progressão	<p>BAIXO RISCO</p> <p>Citação: “This international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial”</p> <p>Justificativa: o mascaramento não está claro, porém, o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento da equipe e participantes.</p>
	Eventos adversos graves	<p>ALTO RISCO</p> <p>Citação: “This international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial”</p> <p>Justificativa: desfecho provavelmente afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.</p>

QUALIDADE METODOLÓGICA

Estudo / domínio		Smith 2022
Mascaramento (participantes e equipe)	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Citação: “This international, randomized, double-blind, placebo-controlled trial” Justificativa: desfecho provavelmente afetado pela falta de mascaramento dos participantes e equipe.
	Qualidade de vida	Não avaliado
Mascaramento (avaliadores dos desfechos)	Sobrevida global	BAIXO RISCO Citação: “An independent data and safety monitoring board reviewed unblinded safety and efficacy data throughout the trial.” Justificativa: o mascaramento não está claro, porém o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento do avaliador.
	Tempo para progressão	BAIXO RISCO Citação: “An independent data and safety monitoring board reviewed unblinded safety and efficacy data throughout the trial.” Justificativa: o mascaramento não está claro, porém o desfecho provavelmente não é afetado pela falta de mascaramento do avaliador.
	Eventos adversos graves	ALTO RISCO Citação: “An independent data and safety monitoring board reviewed unblinded safety and efficacy data throughout the trial.” Justificativa: desfecho provavelmente é afetado pela falta de mascaramento do avaliador.
	Qualquer evento adverso	ALTO RISCO Citação: “An independent data and safety monitoring board reviewed unblinded safety and efficacy data throughout the trial.” Justificativa: desfecho provavelmente é afetado pela falta de mascaramento do avaliador.
	Qualidade de vida	Não avaliado

QUALIDADE METODOLÓGICA

Estudo / domínio		Smith 2022
Dados incompletos dos desfechos	Sobrevida global	BAIXO RISCO Foi realizada análise por intenção de tratar com método apropriado
	Tempo para progressão	BAIXO RISCO Foi realizada análise por intenção de tratar com método apropriado
	Eventos adversos graves	BAIXO RISCO Foi realizada análise por intenção de tratar com método apropriado
	Qualquer evento adverso	BAIXO RISCO Foi realizada análise por intenção de tratar com método apropriado
	Qualidade de vida	Não avaliado
Relato seletivo dos desfechos		BAIXO RISCO O protocolo do estudo foi registrado (NCT02799602) de maneira prospectiva e todos os desfechos planejados foram relatados
Outros vieses		BAIXO RISCO Justificativa: não foram identificadas outras fontes de viés

Risco de viés dos estudos incluídos:

Smith 2022	?	?	+	+	-	-		+	+	-	-		+	+	+	+		+	+
	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): Sobrevida global	Blinding of participants and personnel (performance bias): Tempo para progressão	Blinding of participants and personnel (performance bias): Eventos adversos graves	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualquer evento adverso	Blinding of participants and personnel (performance bias): Qualidade de vida	Blinding of outcome assessment (detection bias): Sobrevida global	Blinding of outcome assessment (detection bias): Tempo para progressão	Blinding of outcome assessment (detection bias): Eventos adversos graves	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualquer evento adverso	Blinding of outcome assessment (detection bias): Qualidade de vida	Incomplete outcome data (attrition bias): Sobrevida global	Incomplete outcome data (attrition bias): Tempo para progressão	Incomplete outcome data (attrition bias): Eventos adversos graves	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualquer evento adverso	Incomplete outcome data (attrition bias): Qualidade de vida	Selective reporting (reporting bias)	Other bias

● risco incerto de viés
 ● alto risco de viés
 ● baixo risco de viés

Darolutamida associada a docetaxel para o tratamento de câncer de próstata metastático hormônio-sensível

População: adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível **Contexto:** ambulatorial

Intervenção: darolutamida + docetaxel + TPA

Comparação: placebo + docetaxel + TPA

Desfechos	Efeitos absolutos potenciais* (95% CI)		Efeito relativo (95% CI)	No de participantes (estudos)	Certeza da evidência (GRADE)	Comentários e interpretação
	Risco com placebo	Risco com darolutamida				
Sobrevida global	Mediana 48,9 meses	Mediana não atingida	HR 0,68 (0,57 a 0,80)	1306 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Darolutamida + docetaxel + TPA provavelmente resulta em redução do risco de morte (32%) após 4 anos.
Tempo para progressão da doença	Mediana 19,1 meses	Mediana não atingida	HR 0,36 (0,30 a 0,42)	1306 (1 ECR)	⊕⊕⊕○ MODERADA ^a	Darolutamida + docetaxel + TPA provavelmente resulta em redução do risco de progressão da doença (64%) após 4 anos.
Eventos adversos graves	423 por 1.000	448 por 1.000 (398 a 508)	RR 1,06 (0,94 a 1,20)	1302 (1 ECR)	⊕○○○ MUITO BAIXA ^{b,c}	Há incertezas sobre o efeito de Darolutamida + docetaxel + TPA na incidência de eventos adversos graves após 4 anos.
Quaisquer eventos adversos	989 por 1.000	999 por 1.000 (989 a 1.000)	RR 1,01 (1,00 a 1,02)	1302 (1 ECR)	⊕⊕○○ BAIXA ^b	Darolutamida + docetaxel + TPA pode resultar em pequena ou nenhuma diferença na incidência de quaisquer eventos adversos após 4 anos.
Qualidade de vida	-	-	-	-	-	Desfecho não avaliado pelo estudo incluído.

*O risco no grupo intervenção (e seu intervalo de confiança de 95%) é baseado no risco assumido do grupo comparador e o efeito relativo da intervenção (e seu IC 95%). IC: Intervalo de confiança; TPA: terapia de privação androgênica.

Classificação da certeza da evidência de acordo com o GRADE Working Group

Alta: há muita confiança de que o efeito verdadeiro esteja próximo ao da estimativa do efeito

Moderada: há confiança moderada na estimativa do efeito; é provável que o efeito verdadeiro esteja próximo da estimativa do efeito, mas existe a possibilidade de que seja substancialmente diferente.

Baixa: a confiança na estimativa do efeito é limitada; o efeito real pode ser substancialmente diferente da estimativa do efeito observada.

Muito baixa: há muita pouca confiança na estimativa do efeito; o efeito verdadeiro provavelmente é substancialmente diferente da estimativa do efeito observada

Explicações

a. Limitações metodológicas: viés de seleção (redução de um nível).

b. Limitações metodológicas: viés de seleção, performance e detecção (redução de dois níveis).

c. Imprecisão: amplo IC 95%, compatível tanto com aumento quanto com redução significativa do risco (redução de um nível).

Tipo de Estudo: Custo-utilidade

Comparadores: docetaxel + TPA, apalutamida + TPA, enzalutamida + TPA e TPA em monoterapia

Razão de Custo-Utilidade Incremental:

- R\$ 708.750,12/QALY (versus Docetaxel + TPA),
- R\$ 476.743,32/QALY (versus Apalutamida + TPA),
- R\$ 366.497,06/QALY (versus Enzalutamida + TPA)
- R\$ 516.603,73/QALY (versus TPA)

Elementos para cautela na interpretação dos resultados: as principais limitações do estudo estão associadas à imprecisão nos parâmetros de eficácia e segurança

AIO recalculada pelo parecerista na planilha padrão da ANS:

População-alvo calculada pelo método epidemiológico: 5.856 pacientes em 5 anos, média anual de 1.171

Comparadores: docetaxel + TPA, apalutamida + TPA, enzalutamida + TPA e TPA em monoterapia

Difusão:


- a) Evolução de 5% a 11% em 5 anos
- b) Evolução de 5% a 20,7% em 5 anos


Impacto Orçamentário Incremental:


- a) R\$ 62,1 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 12,4 milhões,
- b) R\$ 70,1 milhões em 5 anos, média anual de R\$ 14,0 milhões.






Obrigado!

 DISQUE ANS
0800 701 9656

 Formulário eletrônico
www.gov.br/ans

 Atendimento presencial
12 Núcleos da ANS

 Atendimento exclusivo
para deficientes auditivos
0800 021 2105

 [ans.reguladora](https://www.facebook.com/ans.reguladora)  [@ANS_reguladora](https://twitter.com/ANS_reguladora)  [company/ans_reguladora](https://www.linkedin.com/company/ans_reguladora)  [@ans.reguladora](https://www.instagram.com/ans.reguladora)  [ansreguladoraofic](https://www.youtube.com/ansreguladoraofic)

Darolutamida para o tratamento de pacientes adultos com câncer de próstata metastático hormônio-sensível

Unimed do Brasil - 2023

Unimed 

Declaração de possíveis conflitos de interesse

Sou funcionária celetista da Unimed-BH responsável pela área de avaliação de tecnologias em saúde.

Colaboradora da Câmara Técnica de MBE da Unimed do Brasil

Professora da Faculdade de Medicina da PUC Minas.

Cenário

Pacientes com câncer de próstata metastático hormônio-sensível, darolutamida associada a docetaxel e TPA

Disponíveis para essa indicação → não é mais uma necessidade não atendida.

Enzalutamida+TPA (comparado a placebo-ARCHES ou a Terapia de suspensão não hormonal BICALUTAMIDA, NILITULAMIDA OU FLUTAMIDA - ENZAMET)

Apalutamida + TPA (comparado a placebo- TITAN)

ORIGINAL ARTICLE

Estudo ARASENS: duplo cego, randomizado, controlado com placebo

- Fevereiro 2022
- Desfecho primário – Sobrevida global HR 0,68 (IC95% 0,57 a 0,80)

Análise final (após o número de eventos pré-especificados no cálculo amostral)

- Desfechos secundários

Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer

Table 2. Secondary Efficacy End Points (Full Analysis Set).*

End Point	Darolutamide–ADT–Docetaxel (N=651) [†]		Placebo–ADT–Docetaxel (N=654) [†]		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	Median <i>mo</i>	Patients with Event <i>no. (%)</i>	Median <i>mo</i>	Patients with Event <i>no. (%)</i>		
Time to castration-resistant prostate cancer	NR	225 (35)	19.1	391 (60)	0.36 (0.30–0.42)	<0.001
<u>Time to pain progression</u>	NR	222 (34)	27.5	248 (38)	0.79 (0.66–0.95)	0.01
<u>Symptomatic skeletal event–free survival</u>	51.2	257 (40)	39.7	329 (50)	0.61 (0.52–0.72)	<0.001
<u>Time to first symptomatic skeletal event</u>	NR	95 (15)	NR	108 (17)	0.71 (0.54–0.94)	0.02
<u>Time to initiation of subsequent systemic antineoplastic therapy</u>	NR	219 (34)	25.3	395 (60)	0.39 (0.33–0.46)	<0.001
<u>Time to worsening of disease-related physical symptoms</u>	19.3	351 (54)	19.4	308 (47)	1.04 (0.89–1.22)	0.59
<u>Time to initiation of opioid use for ≥7 consecutive days</u>	NR	92 (14)	NR	117 (18)	0.69 (0.52–0.91)	NA

* NA denotes not applicable, and NR not reached.

[†] One patient who was randomly assigned to the placebo group but received darolutamide was included in the placebo group in the full analysis set.

Qualidade metodológica

- ❖ Ensaio único
- ✓ Randomizado
- ❖ Sigilo de alocação incerto
- ✓ Duplo cego
- ✓ Análise por intenção de tratar
- ❖ Comparador placebo (duas drogas vs três drogas)
- ✓ Multicêntrico
- ✓ Análise final
- ❖ Financiado pelo fabricante
- ✓ Desfecho primário – SG
- ❖ Desfechos secundários subjetivos (tempo até os sintomas)
- ❖ Pacientes representativos? 86% apresentavam metástases, 14% M0; 71% ECOG 0 e 29% ECOG 1
- ❖ Sem avaliação de qualidade de vida

Mandel Metanálise

As terapias triplas em **SG**:

1. Darolutamida + docetaxel + TPA (HR: 0,54, IC 95: 0,44–0,66)
2. Abiraterona + docetaxel + TPA (HR: 0,60; IC 95%: 0,46–0,78)

Análise de custo-utilidade

Não houve análise de qualidade de vida no estudo ARASENS

Os dados de qualidade de vida são indiretos

Os resultados de RCEI se dão principalmente devido ao maior tempo de exposição dos pacientes no tratamento com darolutamida + docetaxel + TPA em relação aos comparadores

Diretrizes internacionais

Tabela 2. Recomendações internacionais de tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-sensível

Diretriz	Recomendação
NCCN 2022 (26)	<p>Terapia para CPHSm M1:</p> <ul style="list-style-type: none">- O tratamento preferencial é TPA em combinação com algum dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">• Apalutamida (Categoria 1)• Abiraterona (Categoria 1)• Enzalutamida (Categoria 1)- Ou TPA em combinação com docetaxel e com algum dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">• Abiraterona (Categoria 1)• Darolutamida (Categoria 1)- Ou TPA em combinação com radioterapia de feixe externo no tumor primário para baixa carga metastática- Ou TPA
ASCO 2021 (28)	<p>Terapia para CPHSm:</p> <ul style="list-style-type: none">- O tratamento preferencial é TPA em combinação com algum dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">• Apalutamida• Abiraterona• Enzalutamida• Docetaxel
ESMO 2020 (29)	<p>Terapia para CPHSm:</p> <ul style="list-style-type: none">- O tratamento preferencial é TPA em combinação com algum dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">• Apalutamida• Abiraterona• Enzalutamida• Docetaxel• Radioterapia para baixo volume

Diretrizes internacionais e nacional

<p>AUA/ASTRO/SUO 2021 (17)</p> <p>Americana Urologia e de radiologia oncológica</p>	<p>Terapia para CPHSm:</p> <ul style="list-style-type: none">- O tratamento preferencial é TPA em combinação com algum dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">• Apalutamida• Abiraterona• Enzalutamida• Quimioterapia (Docetaxel)
<p>EAU 2022 (3)</p> <p>European Association of Urology</p>	<p>Terapia para câncer de próstata metastático:</p> <ul style="list-style-type: none">- TPA em combinação com algum dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">• Abiraterona• Enzalutamida• Apalutamida• Docetaxel
<p>SBOC 2022 (25)</p>	<p>Terapia para CPHSm:</p> <ul style="list-style-type: none">- TPA isolada- Orquiectomia- Análogos LHRH- TPA em combinação com quimioterápicos- Ou TPA em combinação com algum dos seguintes medicamentos:<ul style="list-style-type: none">• Abiraterona• Enzalutamida• Apalutamida• Docetaxel• Docetaxel em combinação com abiraterona• Docetaxel em combinação com darolutamida
<p>CUA 2022 (27)</p> <p>Canadian Urology Association</p>	<p>Terapia para CPHSm:</p> <ul style="list-style-type: none">- Enzalutamida* (Recomendação forte)- Apalutamida (Recomendação forte)- Docetaxel em combinação com TPA (Recomendação forte)- Abiraterona em combinação com docetaxel (Recomendação fraca)- Abiraterona em combinação com TPA e docetaxel (Recomendação forte)- Darolutamida em combinação com TPA e docetaxel (Recomendação forte)

Apalutamida – próstata metastático hormônio-sensível

15/03/22

P – População	Pacientes adultos com câncer de próstata metastático sensível à castração
I – Intervenção	Erleada® (apalutamida) em combinação com terapia de privação androgênica (castração medicamentosa com ADT ou cirúrgica)
C – Comparação	ADT em monoterapia, docetaxel + ADT, bicalutamida + ADT, flutamida, flutamida + ADT
O – Desfechos	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Desenho de Estudo	Revisões sistemáticas com meta-análise; ensaios clínicos randomizados de fase III

ADT: Terapia de privação androgênica, do inglês *Androgen Deprivation Therapy*

Recomendação Preliminar da ANS: Desfavorável à incorporação
INCORPORADO

Enzalutamida próstata metastático, hormônio-sensível

15/03/2022

Tabela 4. Pergunta de pesquisa – PICO-S.

PICOS	Descrição
População de interesse	Câncer de próstata sensível à castração metastático.
Intervenção estudada	Enzalutamida + terapia de privação androgênica.
Comparadores	Terapia de privação androgênica monoterapia, TPA + docetaxel, TPA + flutamida e TPA + bicalutamida.
Desfechos de interesse	Segurança e eficácia medida por: Sobrevida global, sobrevida câncer de próstata específica, sobrevida livre de progressão*, taxa de resposta e qualidade de vida.
Desenho de estudo	Estudos clínicos randomizados

PSA: Antígeno prostático específico.

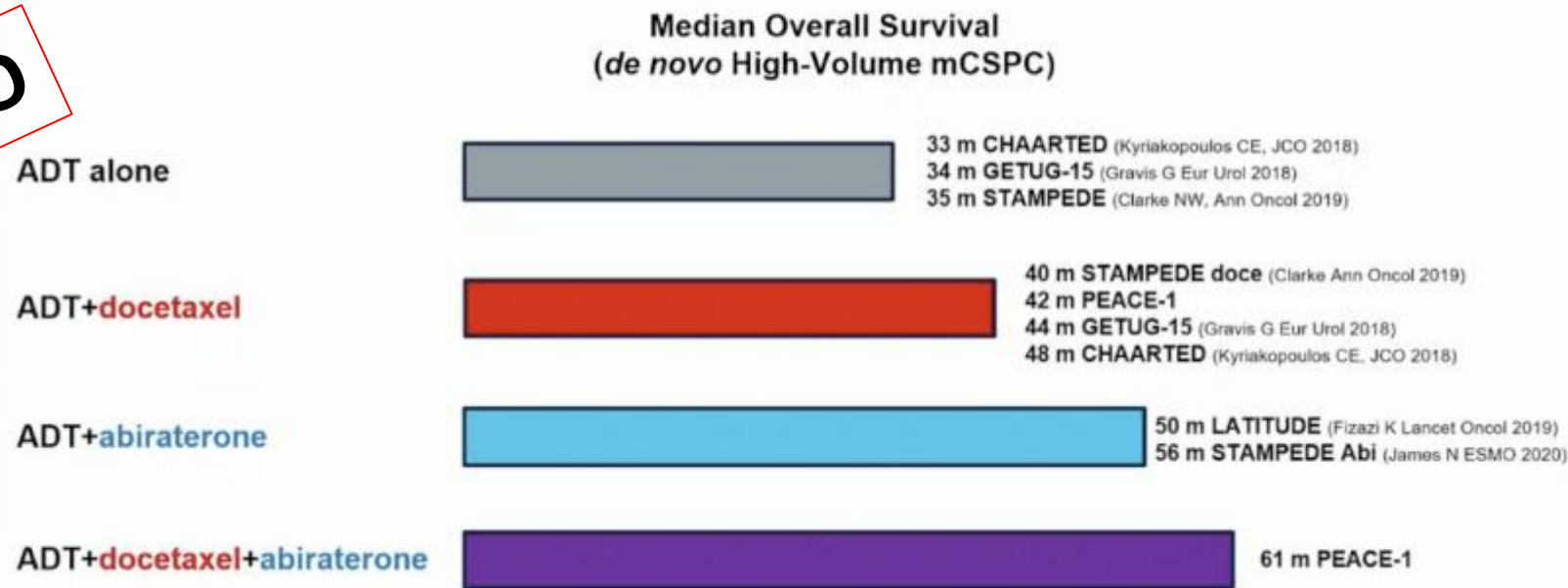
*Na prática clínica a avaliação da progressão do paciente pode ser mensurada por diferentes métodos, sendo considerado a sobrevida livre de progressão radiográfica, clínica e de PSA. Vale ressaltar que este método não é utilizado nos estudos relacionados a câncer e que apresenta correlação com a sobrevida livre de progressão.

Recomendação Preliminar da ANS: Desfavorável à incorporação
INCORPORADO

Abiraterona+docetaxel+TPA – PEACE 1 (ESMO 2021)

NUNCA SOLICITADO

PEACE-1 OS results in the context of recent data



2021 ESMO congress

Karim Fizazi

SG HR toda população: 0,82 (0,69 a 0,98)
HR alto volume metástases : **0,72**(0,55 a 0,91)
EA≥3 – semelhantes nos grupos

Classe terapêutica: antagonistas dos receptores de androgênios

SG para os inibidores de receptores de androgênicos:

- Enzalutamida HR **0,67** (0,52 a 0,86) ENZAMET e HR **0,66** (IC95% 0,53 a 0,81) ARCHES ASCO 2022
- Apalutamida (TITAN) HR **0,67** (IC 95% 0,51–0,89)
- Darolutamida (ARASENS) HR **0,68**; (IC95% 0,57 a 0,80)
- Abiraterona (PEACE 1) HR **0,72** (IC95% 0,55 a 0,91)

Custos anual para tratamento – paridade de custos CMED 18%

Apalutamida ou Enzalutamida ou Darolutamida (somente o inibidor de receptor hormonal) → R\$218.969,16

Abiraterona (somente o inibidor de receptor hormonal) → R\$ 143.768,76 (custo 35% menor)

Análise de custo-utilidade apresentada, baseada em dados indiretos (?), mostra **ICER maior** que das outras associações e impacto orçamentário de 50 milhões em 5 anos, em troca, possivelmente, do mesmo benefício.

Agências internacionais

CADTH Reimbursement Recommendation

05/01/23

Darolutamide (Nubeqa)

Indication: For the treatment of patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer in combination with docetaxel

Sponsor: Bayer Inc.

Final recommendation: Reimburse with conditions

- Based on CADTH's assessment of the health economic evidence, Nubeqa does not represent good value to the health care system at the public list price. Therefore, **a price reduction is required**

How Much Does Nubeqa Cost? Treatment with Nubeqa is expected to cost approximately \$3,175 per patient per 28-day cycle (Canadá - R\$ 12.383,50; Brasil R\$18.247,43 – **47% mais caro no Brasil**)

Agências internacionais

NICE: Expected publication date: 24 May 2023

PBAC, SMC: Ainda não avaliaram

Agência nacional

CONITEC: ainda não incorporou/avaliou qualquer dos inibidores de receptor androgênico

CONCLUSÕES

- Darolutamida parece ser tão eficaz quanto as outras drogas da classe (me-too) para tratamento do câncer de próstata metastático hormônio-sensível, com base em um único estudo randomizado, comparado a placebo e financiado pelo fabricante;
- Não há benefício adicional evidente com a inclusão da droga nem em eficácia nem em custo;
- Os pacientes do estudo apresentavam ECOG 0 (71%) ou 1;
- O desfecho primário foi SG, desfechos secundários subjetivos;
- Efeitos adversos semelhantes;
- Análise de custo-utilidade baseada em QALY indireto;
- Preço do tratamento semelhante ao da apalutamida e enzalutamida (já disponíveis no ROL) e superior ao da abiraterona (também recomendada em guidelines);
- A maior parte dos guidelines e das agências de ATS ainda não recomenda o tratamento para os seus nacionais. A única agência que já fez a avaliação, o faz condicionado à diminuição do preço.

Recomendação

Com base no cenário descrito, não recomendamos a incorporação da darolutamida para os pacientes com câncer de próstata metastático, hormônio-sensível.

Gostaríamos de solicitar, às sociedades médicas envolvidas, a análise da abiraterona para essa indicação (recomendada em guidelines internacionais e nacionais) com perfil de eficácia semelhante e custo pelo menos 35% menor (medicamento sem patente, apresenta vários fabricantes)

13ª Reunião Técnica - COSAÚDE

14/02/2023

Nº	NOME	INSTITUIÇÃO
1	ANA CECILIA DE SÁ CAMPELLO FAVERET	ANS
2	ANETE MARIA GAMA	ANS
3	ANNA PAULA NASCIMENTO DE SOUSA	ANS
4	ANNE KARIN BORGES	ANS
5	BEATRIZ FERNANDA AMARAL	BEATRIZ FERNANDA AMARAL
6	BRUNA ALESSANDRA VALE DELOCCO	ANS
7	CARLA DE FIGUEIREDO SOARES	ANS
8	CARLA VALERIA MARTINS RODRIGUES	ANS
9	CARLOS EDUARDO MENEZES DE REZENDE	ANS
10	CARMEN LÚCIA LUPI MONTEIRO GARCIA	CONSELHO FEDERA LDE ENFERMAGEM
11	CASSIO IDE ALVES	CASSIO IDE ALVES
12	CLARICE ALEGRE PETRAMALE	UNIMED DO BRASIL
13	CLESO ANDRE GUIMARÃES JÚNIOR	CONSELHO FEDERAL DE ODONTOLOGIA
14	CRISTINA GAMA DIAS	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HOSPITAIS
15	DANIEL BARAUNA	CONFEDERAÇÃO DAS SANTAS CASAS DE MISERICÓRDIA, HOSPITAIS E ENTIDADES FILANTRÓPICAS - CMB
16	DANIELE DUARTE SAMBUGARO	NUDECON - DEFENSORIA PÚBLICA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO
17	DANIELE PINTO DA SILVEIRA	ANS
18	EDUARDO BLAY LEIDERMAN	ASSECTOR PRESTANDO CONSULTORIA PARA A ABRAMGE
19	EDUARDO PAULINO	SBOC
20	FABIANO VARELA	MINISTÉRIO DO TRABALHO E EMPREGO
21	FELIPE UMEDA VALLE	ANS (CAECS)
22	FLÁVIA CORDEIRO BIESBROECK	ANS
23	FRANCISCO JOSÉ DE FREITAS LIMA	UNIMED

24	GRAZIELA ZIBETTI DAL MOLIN	INSTITUTO ONCOGUIA/ HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE SÃO PAULO
25	HAROLDO ZILLIG PORTO	FUNDAÇÃO PROCON-SP
26	HELLEN HARUMI MIYAMOTO	FENASAÚDE
27	JEANE REGINA DE OLIVEIRA MACHADO	ANS
28	JOÃO PAULO DOS REIS NETO	UNIDAS
29	LALESCA CRISTINE RANGEL AQUINO	ANS
30	LUCAS M OKUMURA	ASTRAZENECA
31	LUCIANA HOLTZ	LUCIANA HOLTZ
32	LUIS GUILHERME TEIXEIRA DOS SANTOS	CFM
33	MAÍRA NASCIMENTO PINHEIRO	ANS
34	MARIA ALICE MELLO CHAVES	UNIDAS NACIONAL
35	MARTA SUNDFELD	ANS
36	MIYUKI GOTO	ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA AMB
37	PABLO MIBIELLI FREDERICO	ANS - DIPRO
38	PRISCILA TORRES	CONSELHO NACIONAL DE SAUDE
39	RAFAEL PEDREIRA VINHAS	ANS
40	RENATA DE CAMPOS LOPES DA SILVA	ANS - GGRAS/DIPRO
41	RICARDO SAAD HENRIQUES	BAYER
42	RUBENS PARK	BAYER
43	SANDRA BALIEIRO ABRAHÃO	VIFOR PHARMA
44	SERGIO JOSÉ SANTOS FALCÃO	PROCON ESTADUAL DA PARAÍBA
45	SILVANA M B KELLES	UNIMED BRASIL/ UNIMED BH
46	SIMONE HAASE KRAUSE	ANS
47	SIMONEI BONATO	CMB
48	TANIA MARIA ONZI PIETROBELLI	FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE HEMOFILIA
49	TATIANA CALI DE OLIVEIRA	FENASAUDE
50	TATIANA DE CAMPOS ARANOVICH	ANS
51	VALERIA CLEMENTE	VIFORPHARMA