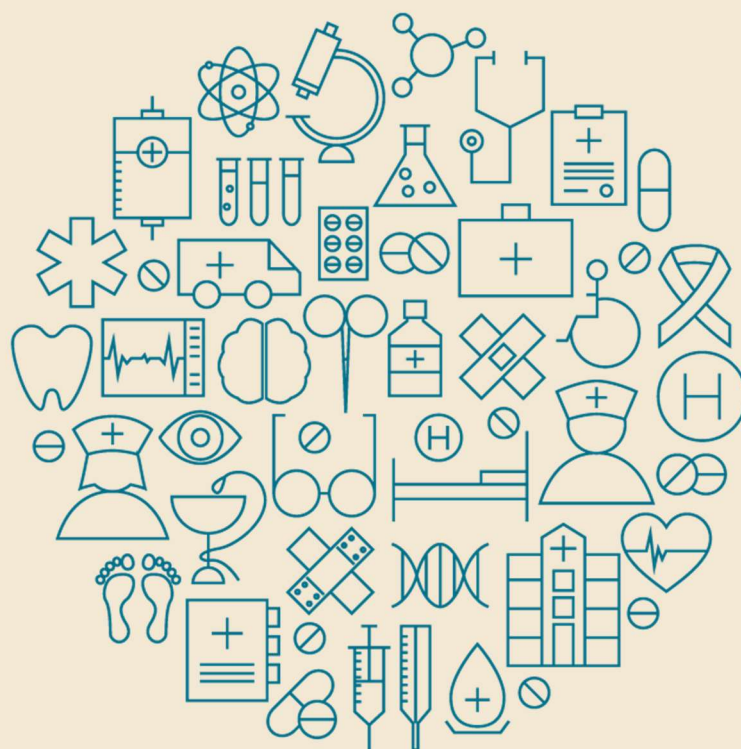


Apalutamida e câncer de próstata não metastático, refratário à castração, com alto risco de desenvolvimento de metástases



AGÊNCIA NACIONAL DE SAÚDE SUPLEMENTAR
Diretoria de Normas e Habilitação de Produtos
Gerência Geral de Regulação Assistencial
Gerência de Assistência à Saúde

**Apalutamida e câncer de próstata não metastático
resistente à castração, com alto risco de
desenvolvimento de metástases**

Elaborado por:

Daniela Vianna Pachito

Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde do Hospital Sírio-Libanês

São Paulo - SP

Junho/ 2020

O presente modelo de relatório externo foi baseado no *template* de Relatório de Recomendação da CONITEC/MS e adaptado para o contexto da Saúde Suplementar pela equipe da Gerência-de Assistência.

SUMÁRIO

1. Apresentação.....	5
2. Resumo Executivo	6
3. Condição clínica	9
3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.3. Carga da Doença.....	12
3.4. Tratamento recomendado	12
4. A Tecnologia	16
4.1. Descrição	16
4.2. Ficha técnica	16
5. Análise da evidência	18
5.1 Proposta apresentada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	18
5.1.1 Evidências apresentadas pelo proponente	18
5.1.2. Avaliação crítica da demanda.....	19
5.2 Proposta apresentada pelo Instituto Vencer o Câncer	20
5.2.1 Evidências apresentadas pelo proponente	20
5.2.2 Avaliação crítica da demanda.....	21
5.3. Proposta apresentada pela Janssen-Cilag	21
5.3.1 Evidências apresentadas pelo proponente	21
5.3.2 Avaliação crítica da demanda.....	23
5.3. Resultados dos estudos incluídos.....	26

5.3.1 Eficácia.....	26
5.3.2 Segurança	27
5.4. Avaliação econômica em saúde (AES).....	28
5.4.1 Avaliação econômica – Proposta da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.....	28
SLM: Sobrevida livre de metástase	29
5.4.2 Avaliação econômica – Proposta do Instituto Vencer o Câncer	29
5.4.3 Avaliação econômica – Proposta da Janssen Cilag.....	30
5.5. Análise de impacto orçamentário (AIO).....	31
5.5.1 Proposta apresentada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	31
5.5.2 Proposta apresentada pelo Instituto Vencer o Câncer	31
5.5.3 Proposta apresentada pela Janssen Cilag	32_Toc33704098
5.6. Avaliação por outras agências de ATS.....	35
5.7. Implementação	36
5.8. Considerações finais.....	36
6. Referências.....	37

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Linha de tratamento atual e após inserção da tecnologia	15
Figura 2 Fluxograma da seleção das evidências.....	25
Figura 3: Impacto orçamentário da inclusão da apalutamida.....	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Identificação da(s) proposta(s) de atualização do rol analisada(s) no presente documento ..	5
Tabela 2 Critérios para estadiamento do câncer de próstata.....	10
Tabela 3 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	18
Tabela 4: Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica	20
Tabela 5 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO), Instituto Vencer o Câncer	20
Tabela 6 Avaliação dos estudos selecionados, Instituto Vencer o Câncer.....	21
Tabela 7 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO), Janssen Cilag	22
Tabela 8 Avaliação dos estudos/publicações selecionados pelo proponente – Janssen Cilag	23
Tabela 9 Pergunta estruturada para a elaboração do relatório de análise crítica de proposta	24
Tabela 10 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da apalutamida do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica.....	28
Tabela 11 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da apalutamida do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, Instituto Vencer o Câncer.....	29
Tabela 12 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da apalutamida do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, Janssen-Cilag	30

Tabela 13 Parâmetros epidemiológicos utilizados na nova análise de impacto orçamentário	33
Tabela 14 Parâmetros de custo e fontes de dados	33
Tabela 15 Impacto orçamentário total.....	33
Tabela 16 Impacto orçamentário incremental.....	34

LISTA DE ANEXOS

Anexo I Análise de Parecer Técnico-Científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Proponente: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Anexo II Análise de Parecer Técnico-Científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Proponente: Instituto Vencer o Câncer

Anexo III Análise de Parecer Técnico-Científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Proponente: Janssen-Cilag

Anexo IV Documentação das buscas

Anexo V Quadro-resumo das características dos estudos incluídos

Anexo VI Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Anexo VII Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Instituto Vencer o Câncer

Anexo VIII Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Janssen Cilag

Anexo IX: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Anexo X: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Instituto Vencer o Câncer

Anexo XI: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Janssen Cilag

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ADT *Androgen deprivation therapy* (terapia de privação hormonal)

AES Avaliação econômica em saúde

AIC *Akaike information criterion*

AIO Análise de impacto orçamentário

ANS Agência Nacional de Saúde Suplementar

BIC *Bayesian information criterion*

CADTH *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

nmCRPC *Non-metastatic castration-resistant prostate cancer* (Câncer de próstata não metastático resistente à castração)

DM Diferença de média

DMP Diferença de média padronizada

DUT Diretrizes de utilização

ECR Ensaio clínico randomizado

GRADE *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

Gy Gray

HR *Hazard ratio*

IC Intervalo de confiança

INCA Instituto Nacional do Câncer

LHRH Hormônio liberador do hormônio luteinizante

NICE *National Institute for Health and Care Excellence*

PBAC *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PICO População, intervenção, comparador e desfecho (*outcome*)

PSA *Prostate-specific antigen*

PSADT *Prostate-specific antigen doubling time* (tempo de duplicação do PSA)

PTC Parecer Técnico-Científico

QALY *Quality adjusted life years* (anos de vida ajustados à qualidade de vida)

RCEI Razão de custo-efetividade incremental

RR Risco relativo

SBOC Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

SIGN *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

1. APRESENTAÇÃO

Esse relatório se refere à análise crítica da proposta de atualização do Rol de Procedimentos e Eventos em Saúde – Ciclo 2019/2020, apresentada à Agência Nacional de Saúde Suplementar por meio do FormRol. Trata de aspectos relativos à eficácia, à efetividade, à segurança, aos aspectos de custo-efetividade e ao impacto orçamentário da apalutamida para câncer de próstata, visando avaliar sua incorporação no rol.

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

Nº de Protocolo	Nº da Unidade	Proponente
43637.12OZrHltA28vI		Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica
43637.88nigZAKyfNh		Instituto Vencer o Câncer
43637.15slwUkQGYx2k		Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Apalutamida (Erleada®)

Indicação: Câncer de próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de desenvolvimento de metástase.

Introdução: O câncer de próstata é um dos mais incidentes entre os homens. Apesar de a maioria dos casos ter bom prognóstico, alguns pacientes podem não responder às terapias curativas e à terapia de privação de androgênio e vir a desenvolver câncer de próstata não metastático, resistente à castração. Dentre esses pacientes, aqueles com elevação rápida de PSA estão sob alto risco de desenvolvimento de metástase. A presença de metástase altera o prognóstico, com prejuízo da qualidade de vida e redução da sobrevida, além de aumentar a utilização de recursos em saúde.

Pergunta: O uso da apalutamida em pacientes portadores de câncer de próstata não metastático resistente à castração, com alto risco de desenvolvimento de metástase é eficaz, seguro e custo-efetivo em relação aos tratamentos disponíveis na saúde suplementar?

Evidências científicas: O único ensaio clínico randomizado (estudo SPARTAN) evidenciou aumento da sobrevida livre de progressão (40,5 meses no grupo apalutamida comparado a 14,7 no grupo placebo; HR = 0,29, IC95% 0,24 a 0,36; nível de certeza da evidência moderado) e aumento da sobrevida livre de metástase (40,5 meses no grupo apalutamida; 16,2 meses no grupo placebo; HR = 0,30 IC95% 0,24 a 0,36; nível de certeza da evidência moderado). Na segunda análise interina realizada, observou-se aumento da sobrevida global em pacientes tratados com apalutamida, em relação ao placebo, após um tempo médio de seguimento de 41 meses (HR = 0,75, IC95% = 0,59 a 0,96; nível de certeza da evidência moderado). O tratamento com apalutamida se associou a uma menor redução de qualidade de vida ao longo do tempo (EQ-5D 3L -0.99 ± 0.98 versus -3.29 ± 1.97 ; nível de certeza da evidência baixo). Em relação aos aspectos de segurança, na primeira análise interina do estudo Spartan, o tratamento com apalutamida se associou a uma maior ocorrência de mortes relacionadas a eventos adversos, com número necessário para causar dano de 26 pacientes. Na segunda análise interina, o número de mortes, incluindo as consideradas como eventos adversos, foi maior no grupo placebo (27%) do que no grupo tratado com apalutamida (22%). Os eventos adversos mais comuns foram fadiga (30,4% versus 21,1%); *rash* cutâneo (23,8% versus 5,5%), quedas (15,6% versus 9,0%); fratura (11,7% versus 6,5%); hipotireoidismo (8,1% versus 2,0%). Analisados conjuntamente, os dados indicam que os benefícios do tratamento com a apalutamida suplantam os riscos associados ao mesmo.

Avaliação econômica: As três propostas recebidas (Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, Instituto Vencer o Câncer, Janssen Cilag) apresentaram análises de custo-efetividade. De acordo com a análise apresentada pela SBOC, a razão de custo efetividade incremental (RCEI) foi de R\$179.292,18 por ano de vida ganho sem metástase. A proposta apresentada pelo Instituto Vencer o Câncer evidenciou uma RCEI de R\$ 187.862,06 por ano de vida ganho sem metástase, R\$ 273.814,05 por ano de vida ganho e R\$ 314.075,58 por QALY. A proposta apresentada pela Janssen Cilag evidenciou RCEI de R\$ 90.420,21 por ano de vida sem metástase e de R\$ 350.644,81 por ano de vida ganho.

Avaliação de impacto orçamentário: O impacto orçamentário apresentado pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica foi de R\$ 26.476.213,80 em um ano e de R\$ 132.794.347,53 em cinco anos. As análises de sensibilidade não foram consideradas, pois não ficou claro a qual dos três cenários apresentados as mesmas se referiam, e alguns cenário empregaram comparadores não disponíveis no Sistema de Saúde Suplementar. Pela proposta do Instituto Vencer o Câncer, o impacto orçamentário incremental em um ano foi calculado como R\$ 21,10 milhões e o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$ 105,5 milhões. A proposta da Janssen Cilag apresenta estimativa de impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 6,29 milhões e em cinco anos de R\$ 66,8 milhões. Devido à variabilidade das estimativas de impacto orçamentário apresentadas, uma nova análise de impacto orçamentário foi realizada. O impacto orçamentário incremental em um ano foi de R\$ 22,21 milhões e de cinco anos de R\$ 159,47 milhões. O impacto orçamentário incremental para o melhor cenário, considerando redução do custo das tecnologias em 10%, foi de R\$ 19,9 milhões em um ano e de R\$ 142,95 milhões em cinco anos. Para o pior cenário, os valores obtidos foram, respectivamente, de R\$ 24,51 milhões e R\$ 175,99 milhões.

Experiência internacional: O CADTH fez uma recomendação condicional favorável ao reembolso da apalutamida, mediante a negociação de preços do medicamento. O PBAC da Austrália não recomendou a incorporação da apalutamida, considerando que seu efeito em termos de aumento da sobrevida global permanece incerto.

Considerações Finais: O único ensaio clínico randomizado que avaliou o uso da apalutamida em participantes com câncer de próstata não metastático refratário à castração e com alto risco de desenvolver metástases evidenciou aumento da sobrevida livre de progressão e aumento da sobrevida livre de metástase. O tratamento com apalutamida se associou a uma menor redução de qualidade de vida relacionada à saúde. Na segunda análise interina, o número de mortes, incluindo as consideradas como eventos adversos, foi maior no grupo placebo (27%) do que no grupo tratado com apalutamida (22%). Os eventos adversos mais comuns foram fadiga (30,4% versus 21,1%); *rash* cutâneo (23,8%

versus 5,5%), quedas (15,6% versus 9,0%); fratura (11,7% versus 6,5%); hipotireoidismo (8,1% versus 2,0%). Analisados conjuntamente, os dados indicam que os benefícios do tratamento com a apalutamida suplantam os riscos associados ao mesmo.

3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos

O câncer de próstata é uma patologia da glândula sexual masculina responsável pela produção de parte do líquido seminal, sendo o adenocarcinoma a forma mais comum da doença, correspondendo a 95% dos casos. No Brasil, as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) indicam a ocorrência de 68.220 mil casos novos de câncer de próstata para o biênio de 2018-2019¹. Com exceção dos tumores de pele não melanoma, o câncer de próstata é o mais incidente entre os homens, representando 31,7% dos casos de câncer diagnosticados nessa população.

O fator de risco mais bem estabelecido para o câncer de próstata é a idade, com aumento expressivo da incidência e da mortalidade após os 50 anos¹. A presença de histórico familiar em parentes de primeiro grau também é considerada um fator de risco, assim como a etnia. Outras associações controversas vêm sendo estudadas, como hormônios sexuais, etilismo, padrões dietéticos e obesidade¹.

3.2. Diagnóstico e estadiamento

A maioria dos pacientes apresenta-se assintomática ao momento do diagnóstico². Os pacientes sintomáticos podem referir jato urinário fraco, dificuldade para urinar acompanhada de dor, aumento do número de micções, noctúria, hematúria, perda de peso, fraqueza muscular, disfunção erétil e presença de sangue no sêmen. Em casos mais avançados, podem ser referidos ou observados dor óssea, fraturas, massa palpável, linfedema ou tromboembolismo venoso².

Os dois principais exames utilizados na detecção são o PSA e o exame de toque retal. A combinação desses dois testes permite identificar o câncer em pelo menos 75% dos pacientes³. O limite superior do PSA em homens saudáveis é de até 4 ng/ml³. Pacientes apresentando níveis de PSA superiores a 10 ng/ml devem ser biopsiados. Para pacientes com valores intermediários do PSA, entre 4 a 10 ng/ml, deve-se levar em consideração a velocidade do aumento do PSA ao longo do tempo e a relação entre PSA livre e PSA total³.

O diagnóstico definitivo é realizado por meio de estudo histopatológico da próstata, de acordo com a graduação histológica do sistema de Gleason. De acordo com o escore de Gleason, quanto mais

indiferenciado o tumor, mais agressivo o seu comportamento, sendo o escore final ou combinado resultante da soma dos graus do padrão primário (predominante) e secundário (segundo grau histológico mais comum)⁴. Os tumores são classificados, em relação a este escore, como:

- 1-5: câncer de próstata de baixo grau
- 6-7: câncer de próstata de grau intermediário
- 8-10: câncer de próstata de alto grau

O estadiamento da doença é feito pelo sistema Tumor, Linfonodo, Metástases (TNM), que refletem a extensão do tumor primário, a presença e a extensão de metástases em linfonodos regionais e a presença de metástase à distância.

Tabela 2 Critérios para estadiamento do câncer de próstata

T – Tumor primário	
TX	O tumor não pode ser avaliado
T0	Sem evidência do tumor primário
T1	Tumor clinicamente inaparente, não palpável nem visível por meio de exame de imagem.
T1a	Achado histológico incidental em 5% ou menos de tecido ressecado.
T1b	Achado histológico incidental em mais de 5% de tecido ressecado.
T1c	Tumor identificado por biópsia por agulha (p.ex., devido a PSA elevado)
T2	Tumor confinado à próstata
T2a	Tumor que envolve uma metade de um dos lobos ou menos.
T2b	Tumor que envolve mais da metade de um dos lobos, mas não ambos os lobos.

T2c	Tumor que envolve ambos os lobos
T3	Tumor além da cápsula prostática
T3a	Extensão extracapsular (uni ou bilateral) incluindo envolvimento microscópico do colo vesical.
T3b	Tumor que invade vesícula(s) seminal(ais).
T4	Tumor que está fixo ou que invade outras estruturas adjacentes, que não as vesículas seminais: esfíncter externo, reto, músculos elevadores do ânus, e/ou parede pélvica.
N – Envolvimento linfonodal regional	
NX	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados.
N0	Ausência de metástase em linfonodo regional.
N1	Metástase em linfonodo regional.
M – Metástases à distância	
M0	Ausência de metástase à distância
M1	Metástases à distância
M1a	Linfonodo(s) não regional(ais)
M1c	Osso
M1b	Outras localizações

3.3. Carga da Doença

A progressão para estágios mais avançados da doença gera um impacto substancial na qualidade de vida dos pacientes. Mais de um terço dos pacientes relatam falta de energia e/ou fadiga. Os pacientes referem ainda preocupação em relação à frequência urinária, restrição de atividades diárias e frustração ou ansiedade sobre o diagnóstico, sintomas ou tratamento⁵.

Um estudo conduzido no Brasil buscou avaliar o impacto do custo total do tratamento da doença sob a perspectiva do Sistema de Saúde Suplementar Brasileiro. O custo global relacionado aos atendimentos foi de mais de R\$ 21 milhões, com um custo médio de mais de R\$ 118 mil por paciente. Os recursos relacionados a procedimentos hospitalares representaram um maior montante, quando comparados aos ambulatoriais (R\$ 11.452.496,78 vs. R\$ 9.938.537,52 por paciente)⁶.

3.4. Tratamento recomendado

O consenso da *American Urological Association* sobre o manejo do câncer de próstata resistente à castração apresenta as seguintes recomendações:

- O tratamento com apalutamida ou enzalutamida com terapia de privação androgênica (ADT – *androgenic deprivation therapy*) para pacientes com CRPC deve ser oferecido para pacientes com câncer de próstata não metastático com alto risco de desenvolver doença metastática. (Padrão; Nível de evidência Grau A);
- Observação com ADT pode ser oferecida para pacientes com CRPC não metastático com alto risco de desenvolver metastático doença que não quer ou não pode ter uma das terapias padrão. (Recomendação; Nível de evidência Grau C);
- Tratamento com uma síntese de andrógenos de segunda geração inibidor (isto é, abiraterona mais prednisona) pode ser oferecido para pacientes com CRPC não metastático com alto risco de desenvolver doença metastática que não deseja ou não pode ter uma das terapias padrão e que não estão dispostos a aceitar observação. (Opção; Nível de evidência Grau C);
- Quimioterapia ou imunoterapia sistêmica não deve ser oferecida para pacientes com CRPC não metastático fora do contexto de um ensaio clínico. (Recomendação; Nível de evidência Grau C)⁷.

A *European Association of Urology* traz as seguintes considerações:

- Agonistas do hormônio liberador do hormônio luteinizante (LHRH) são o tratamento padrão para câncer de próstata metastático.
- Os antagonistas da LHRH diminuem a testosterona sem qualquer aumento da testosterona e podem estar associados a um benefício oncológico comparado com análogos LHRH.
- O bloqueio completo de andrógenos tem um pequeno benefício de sobrevivência de cerca de 5%. A privação intermitente de andrógenos resulta em eficácia oncológica não inferior quando em comparação com a terapia contínua de privação de andrógenos em populações bem selecionadas.
- Em pacientes com câncer de próstata localmente avançado e metastático, a ADT inicial não resulta em uma significativa vantagem de sobrevivência quando comparado com o atraso na instituição da ADT.
- Recaída após a terapia local é definida por valores de antígeno prostático específico (PSA) > 0,2 ng / ml após prostatectomia radical e > 2 ng / ml acima do nadir e após radioterapia. Terapia para PSA recidivada após prostatectomia radical inclui terapia de radiação de resgate ou ablação criocirúrgica da próstata em falhas do tratamento com radiação. O acompanhamento após a ADT deve incluir exames de imagem, análise de PSA e níveis de testosterona, assim como o rastreamento de doenças cardiovasculares e síndrome metabólica.
- O tratamento do câncer de próstata resistente à castração inclui sipuleucel-T, acetato de abiraterona combinada à prednisona ou quimioterapia com docetaxel 75 mg / m² a cada 3 semanas. Cabazitaxel, abiraterona combinada à prednisona, enzalutamida e rádio-223 devem estar disponíveis para o tratamento de segunda linha de CRPC seguindo docetaxel. O ácido zoledrônico e o denosumabe podem ser usados em homens com câncer de próstata e metástases ósseas para prevenir complicações ósseas⁸.

As diretrizes da Sociedade Brasileira de Urologia, publicadas em 2012, trazem as seguintes recomendações, em relação ao tratamento:

- Pacientes com falha local presumida devem ser candidatos a radioterapia de salvamento. Deve ser usada a dose de, pelo menos, 64 Gy e, preferencialmente, antes do PSA ter aumentado acima de 0,5 ng/ml. O oferecimento de vigilância ativa (monitoramento ativo) por um período pode ser a melhor alternativa para alguns pacientes, com possível hormonioterapia em um momento futuro.
- Pacientes selecionados podem ser candidatos a prostatectomia radical de salvamento e eles devem ser informados sobre o alto risco de complicações, como incontinência e disfunção

erétil. Prostatectomia de salvamento somente deve ser realizada em centros experientes. Para outros pacientes, a melhor oferta é um período de vigilância ativa (monitoramento ativo), com possível hormonioterapia em momento futuro.

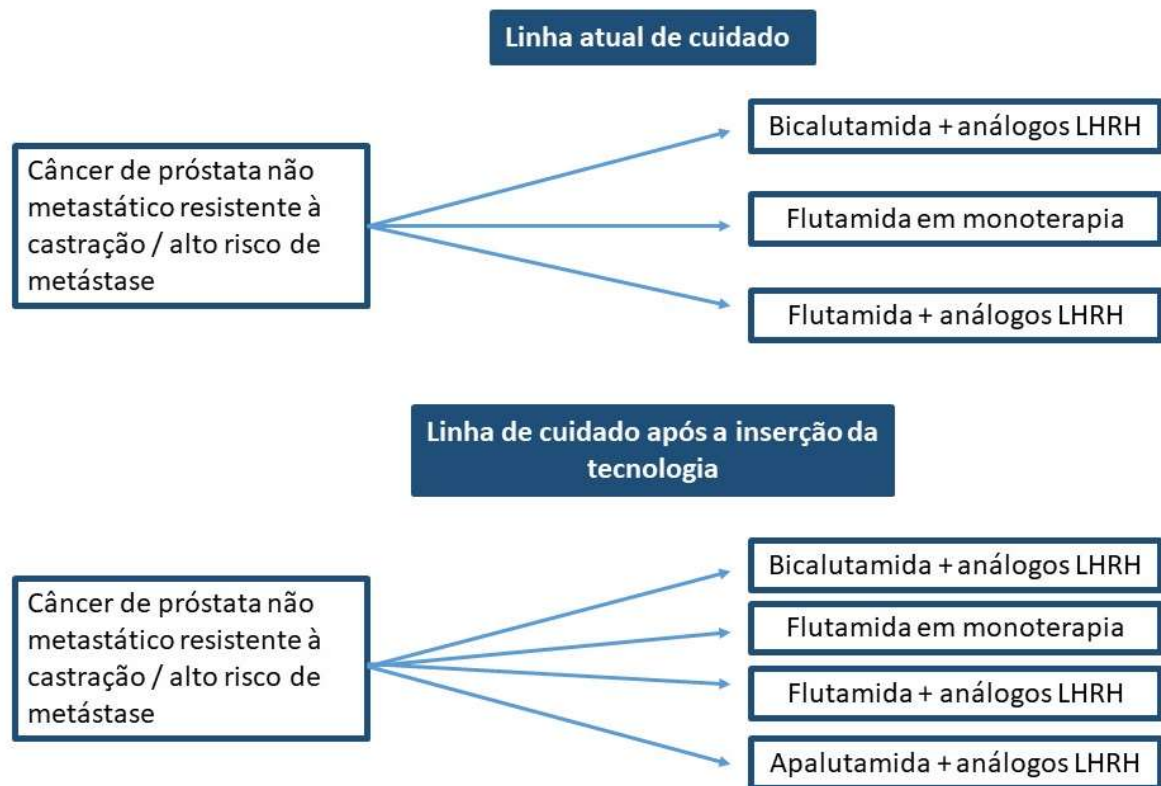
- Há alguma evidência de que hormonioterapia inicial pode ter benefício em reduzir falha local, atraso na progressão da doença e, possivelmente, alcançando benefício na sobrevida em comparação com terapia não inicial. Os resultados são controversos e não recomendados, exceto por razões paliativas⁹.

Alternativas de tratamento do câncer de próstata contempladas na última atualização do rol da Agência Nacional de Saúde Suplementar incluem radioterapia, cirurgia de ressecção tumoral, prostatectomia, ressecção endoscópica da próstata, bicalutamida (em casos de câncer de próstata avançado em combinação com o tratamento com análogos do LHRH ou castração cirúrgica), flutamida (em monoterapia ou em combinação com um agonista LHRH em pacientes com câncer avançado não-tratados previamente ou que não responderam ou se tornaram refratários à castração).

De acordo com as Diretrizes de Utilização (DUT) do rol de 2018, o tratamento com a abiraterona e enzalutamida estão reservados para alguns casos de câncer de próstata metastático, podendo o dietilestilbestrol ser utilizado como tratamento paliativo.

Caso a apalutamida venha a ser inserida no rol da ANS, a mesma integraria as opções terapêuticas no manejo de pacientes com câncer de próstata não metastático, resistentes à castração (nmCRPC) e com alto risco de desenvolver metástases, ao lado da bicalutamida e flutamida.

Figura 1: Linha de tratamento atual e após inserção da tecnologia



4. A TECNOLOGIA

4.1. Descrição

A apalutamida é um inibidor seletivo de receptor de androgênio, administrado por via oral. A apalutamida impede a translocação nuclear do receptor de androgênio, inibe a ligação no DNA, impede a transcrição mediada por receptor de androgênio e não possui atividade agonista do receptor androgênico em estudos pré-clínicos. Em modelos animais, a administração de apalutamida se associou à diminuição da proliferação de células tumorais e ao aumento da apoptose, levando a uma potente atividade antitumoral.

4.2. Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio ativo: Apalutamida

Nome comercial: Erleada®

Apresentação: Comprimidos revestidos de 60 mg

Detentor do registro: Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA

Fabricante: Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA

Indicação aprovada na Anvisa:

Tratamento de pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.

Indicação proposta pelo proponente:

As três propostas para inclusão da apalutamida no rol, apresentadas pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, pelo Instituto Vencer o Câncer e pela Janssen-Cilag Farmacêutica Pacientes, encontram-se alinhadas com a indicação de bula, fazendo referência à população de pacientes portadores de nmCRPC de alto risco.

Posologia e forma de administração:

A dose recomendada de ERLEADA® é de 240 mg (quatro comprimidos revestidos de 60 mg) administrados via oral uma vez ao dia. Os pacientes também devem receber um análogo do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) concomitantemente ou devem ter sido submetidos à orquiectomia bilateral.

Contraindicações:

Não é recomendado o uso de apalutamida em pacientes com idade igual ou menor a 17 anos, em pacientes com insuficiência renal grave, doença renal terminal ou em pacientes com insuficiência hepática grave.

Precauções:

Diversas interações medicamentosas podem ocorrer com a utilização da apalutamida. Como exemplo, pode-se ressaltar a redução da concentração de midazolam (substrato da CYP3A4), do omeprazol (substrato da CYP2C19), da warfarina (substrato da CYP2C9), da fexofenadina (substrato da P-gp) e da rosuvastatina (substrato da BCRP/OATP1B1).

Eventos adversos:

Eventos adversos muito comuns incluem diminuição do apetite, edema periférico, erupção cutânea, fadiga, perda de peso, queda, hipertensão, ondas de calor, diarreia e náusea.

5. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório é analisar as evidências científicas apresentadas sobre eficácia, efetividade, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da apalutamida para tratamento de pacientes com nmCRPC em alto risco de desenvolver metástases, visando avaliar a sua incorporação na Saúde Suplementar.

O presente relatório refere-se às propostas apresentadas pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica, Instituto Vencer o Câncer e a Janssen-Cilag.

5.1 Proposta apresentada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

5.1.1 Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a pergunta de pesquisa, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 3**.

Tabela 3 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO), Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

População	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração
Intervenção (tecnologia)	Apalutamida (Erleada®)
Comparação	Placebo ou outro comparador ativo
Desfechos (outcomes)	Eficácia e segurança
Tipo de estudo	Estudos clínicos randomizados de fase II e III e/ou revisões sistemáticas da literatura com metanálise

Pergunta: O uso da apalutamida, associada à terapia de supressão androgênica, é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração quando comparado ao placebo ou a outro comparador ativo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases Medline, LILACS e CENTRAL, o proponente selecionou duas referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: Estudos clínicos randomizados de fase II ou III, estudos de fase III abertos e/ou revisões sistemáticas da literatura com ou sem metanálise; estudos em que a amostra (população de pacientes) seja de portadores de câncer de próstata resistente à castração; estudos que avaliem a eficácia e segurança da apalutamida (Erleada®); publicações completas (excluindo *abstracts* e pôsteres apresentados em congressos).
- Critério de exclusão de artigos: Estudos pré-clínicos; estudos de fase I; publicações completas ou estudos em andamento, como *abstracts* e pôsteres, apresentados em congressos e/ou aquelas não indexadas às bases de dados descritas nos métodos; artigos de opinião ou revisões não sistemáticas da literatura; estudos transversais; estudos retrospectivos.

O proponente não apresentou a avaliação do risco de viés dos estudos incluídos.

5.1.2. Avaliação crítica da demanda

A proposta apresenta coerência entre o PICO e os estudos incluídos. Não foi possível avaliar a adequação das estratégias de busca, pois as mesmas não foram apresentadas.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponibilizado (**Anexo I**), e considerou os seguintes itens como inadequados ou potencialmente inadequados:

- Estratégias de busca
- Avaliação do risco de viés

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou duas referências, que foram todas avaliadas (**Tabela 4**).

Tabela 4: Avaliação dos estudos selecionados pelo proponente, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Smith et al. 2016 ¹⁰	X	
Smith et al. 2018 ¹¹ – Estudo SPARTAN	X	

5.2 Proposta apresentada pelo Instituto Vencer o Câncer

5.2.1 Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a pergunta de pesquisa, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 5**.

Tabela 5 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO), Instituto Vencer o Câncer

População	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
Intervenção (tecnologia)	Apalutamida (Erleada®)
Comparação	Terapias atualmente cobertas pelo rol da ANS (enzalutamida e ADT) ou Placebo
Desfechos (outcomes)	Sobrevida livre de metástase
Tipo de estudo	Ensaio clínico randomizado (Fases 2 ou 3) e Metanálises

Pergunta: O uso da apalutamida é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração quando comparado às terapias atualmente cobertas pelo rol da ANS (enzalutamida e ADT) ou placebo?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases PubMed/MEDLINE, *Cochrane Library*, LILACS e *Centre for Reviews and Dissemination*, o proponente selecionou duas referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: estudos clínicos randomizados ou metanálises com resultados de eficácia e segurança de apalutamida de acordo com os desfechos, comparadores e população de acordo com a pergunta PICO;

Os critérios de exclusão de estudos não foram apresentados na proposta, assim como a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.

5.2.2 Avaliação crítica da demanda

A proposta apresenta coerência entre o PICO e os estudos incluídos. Não foi possível avaliar a adequação das estratégias de busca. Pois as mesmas não foram apresentadas.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo II**, e considerou os seguintes itens como inadequados ou potencialmente inadequados:

- Estratégia de busca;
- Avaliação do risco de viés;

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou duas referências, que foram todas avaliadas (Tabela 6).

Tabela 6 Avaliação dos estudos selecionados, Instituto Vencer o Câncer

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Smith et al. 2016 ¹⁰	X	
Smith et al. 2018 ¹¹ – Estudo SPARTAN	X	

5.3. Proposta apresentada pela Janssen-Cilag

5.3.1 Evidências apresentadas pelo proponente

O proponente construiu a pergunta de pesquisa, cuja estruturação encontra-se na **Tabela 7**.

Tabela 7 Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICO), Janssen Cilag

População	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
Intervenção (tecnologia)	Apalutamida (Erleada®)
Comparação	ADT
Desfechos (outcomes)	Eficácia, segurança e qualidade de vida
Tipo de estudo	ECR de fase III e/ou revisões sistemáticas com metanálise

Pergunta: O uso da apalutamida, associada à terapia de supressão androgênica, é eficaz, seguro e custo-efetivo em pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração quando comparado à terapia de supressão androgênica isoladamente?

Com base na pergunta PICO estruturada acima e por meio de estratégia de busca nas bases MEDLINE via PubMed, *Cochrane Library*, LILACS e EMBASE via OVID, o proponente selecionou duas referências a partir da adoção de critérios de elegibilidade dos estudos descritos a seguir:

- Critérios de inclusão dos artigos: Ensaios Clínico Randomizado (ECR) de fase III; revisões sistemáticas com metanálise; estudo envolvendo pacientes com nmCPRC com alto risco de desenvolvimento de metástase tratados com Erleada® (apalutamida) e estabelecendo comparação com ADT, que tenham avaliado pelo menos um dos seguintes desfechos: eficácia, segurança e qualidade de vida;
- Critério de exclusão de artigos: Artigos de revisão; ECR de fase II; pôster de congresso; estudos de biologia molecular ou ensaios pré-clínicos; estudos de farmacocinética e farmacodinâmica.

O proponente utilizou a ferramenta desenvolvida pelo *Scottish Guideline Network* para a avaliação do risco de viés do estudo Smith 2018 (estudo SPARTAN). Esta ferramenta apresenta dez itens referentes à avaliação de existência de uma questão de pesquisa pertinente e claramente definida, aleatoriedade da distribuição dos participantes, sigilo de alocação, ausência de conhecimento sobre o tratamento recebido por participantes e investigadores, similaridade dos grupos sendo comparados, presença de cointervenções, validade dos métodos de avaliação dos desfechos, taxas de perda de acompanhamento, avaliação por intenção por tratar, comparabilidade dos resultados entre os diferentes centros do estudo. Os proponentes consideraram o estudo como adequado para todos os

itens, com exceção do item de comparabilidade dos resultados entre os diferentes centros do estudo, para o qual afirmaram não terem informações que permitissem a avaliação.

5.3.2 Avaliação crítica da demanda

A proposta apresenta coerência entre o PICO, as estratégias de busca e os estudos incluídos.

O parecerista realizou a avaliação crítica da demanda de incorporação tecnológica, tendo utilizado o roteiro disponível no **Anexo III**, e considerou os seguintes itens como adequados:

- PICO;
- Estratégia de busca;
- Bases e dados;
- Critérios de elegibilidade;
- Seleção dos estudos (incluindo PRISMA);
- Avaliação do risco de viés;
- Estudos incluídos.

Com base na pergunta PICO estruturada acima, o proponente selecionou duas referências, que foram todas avaliadas (Tabela 8).

Tabela 8 Avaliação dos estudos/publicações selecionados pelo proponente – Janssen Cilag

Estudos selecionados pelo proponente	Avaliação do parecerista	
	Incluídos	Excluídos - Motivo
Smith 2018 ¹¹ – Estudo SPARTAN	X	
Saad 2018 ¹² – Estudo SPARTAN	X	

Além dos estudos apresentados pelos três proponentes supracitados, considerou-se relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, com o objetivo de corroborar a inexistência de evidências complementares sobre o tema. As estratégias de busca foram baseadas nos critérios estabelecidos no PICO abaixo apresentado (**Tabela 9**).

Tabela 9 Pergunta estruturada para a elaboração do relatório de análise crítica de proposta

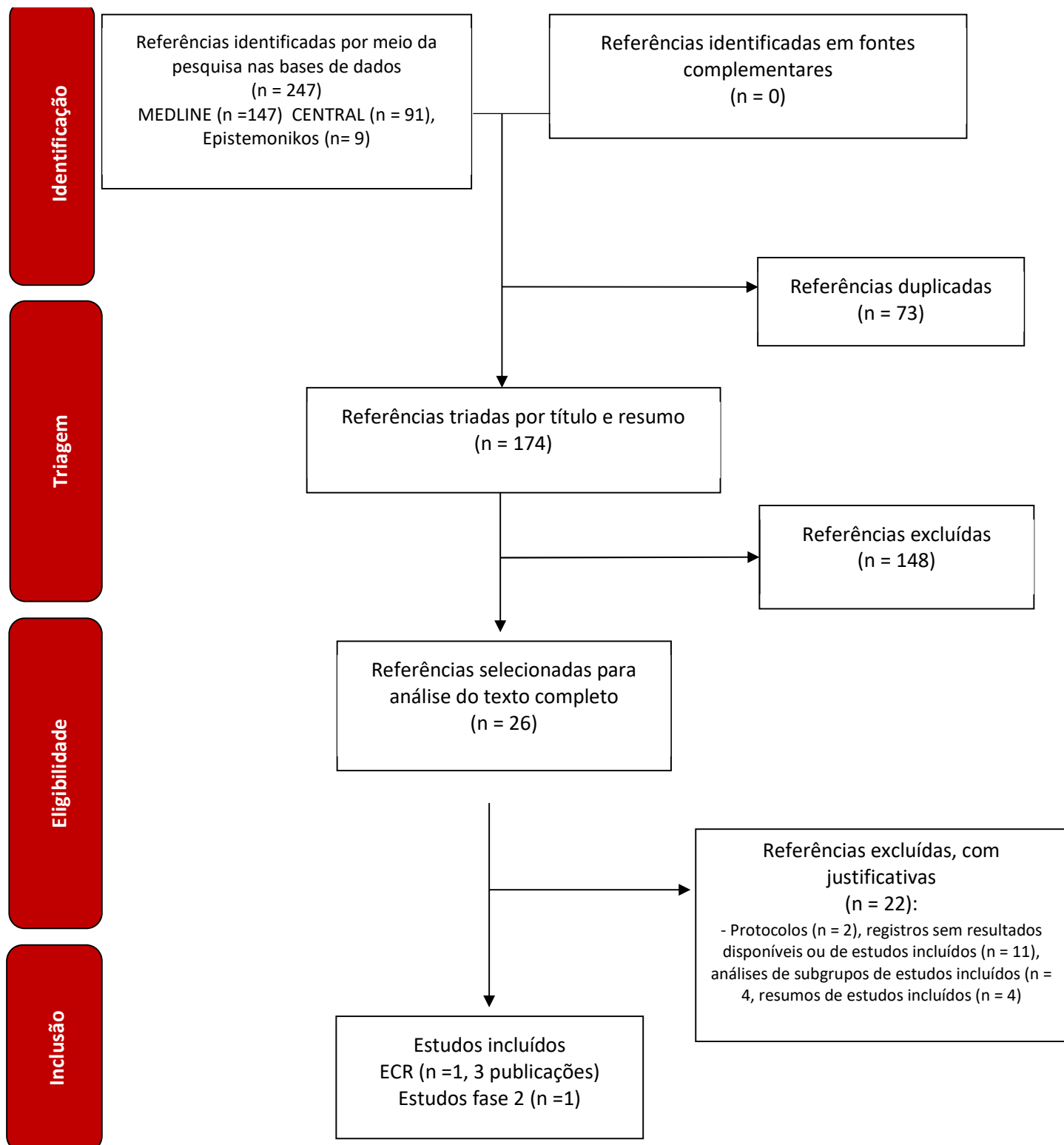
População	Pacientes com câncer de próstata não metastático resistente à castração.
Intervenção (tecnologia)	Apalutamida (Erleada®)
Comparação	ADT, placebo, comparadores ativos
Desfechos (outcomes)	Sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de metástases, qualidade de vida, eventos adversos graves, eventos adversos leves, mortes associadas a eventos adversos
Tipo de estudo	ECR de fase III para os desfechos de eficácia e de segurança e fase II para os desfechos de segurança.

Com base na pergunta PICO estabelecida, foram construídas estratégias de busca combinando vocabulário controlado da base e seus sinônimos, representando a população e a intervenção (**Anexo IV**). A seleção dos estudos ocorreu em duas etapas: (i) avaliação de títulos e resumos, com exclusão de referências não relacionadas ao tema e (ii) avaliação dos textos na íntegra. Os critérios para inclusão do estudo foram determinados com base nos elementos do PICO. Foram considerados critérios de exclusão:

- Protocolos e registros de estudos para os quais os resultados não estivessem disponíveis
- Análises de subgrupos de estudos incluídos
- Resumos de estudos incluídos apresentado em congressos

De acordo com os critérios de elegibilidade, foram incluídos um ensaio clínico randomizado (três publicações)¹¹⁻¹³ e um ensaio clínico fase 2¹⁰. Foram excluídos um total de 22 referências após a avaliação do texto na íntegra¹⁴⁻³⁵. O fluxograma da seleção das evidências encontra-se na **Figura 2**.

Figura 2 Fluxograma da seleção das evidências



5.3. Resultados dos estudos incluídos

O **Anexo V** descreve as principais características dos dois estudos incluídos na análise, considerando-se os seguintes aspectos: (1), autor e ano, desenho e origem dos estudos; (2) População avaliada, número da amostra e duração do estudo; (3) Intervenção e comparador(es) utilizados; (4) desfechos avaliados; (5) resultados da intervenção X comparador; (6) qualidade da evidência (GRADE).

Os resultados dos estudos foram descritos de acordo com os seguintes desfechos:

- Desfechos de eficácia: sobrevida global, sobrevida livre de progressão, sobrevida livre de metástase, qualidade de vida (estudo SPARTAN)
- Desfechos de segurança: eventos adversos, eventos adversos graves (estudo SPARTAN e estudo fase 2, Smith 2016).

5.3.1 Eficácia

Sobrevida global

O estudo SPARTAN evidenciou aumento da sobrevida global na segunda análise interina, realizada após um tempo de seguimento médio de 41 meses (HR = 0,75, IC95% = 0,59 a 0,96). O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

Sobrevida livre de progressão

O tratamento com apalutamida se associou ao aumento da sobrevida livre de progressão, na primeira análise interina realizada após tempo médio de seguimento de 20,3 meses (40,5 meses o grupo apalutamida comparado a 14,7 no grupo placebo (HR = 0,29, IC95% 0,24 a 0,36). Este desfecho não foi relatado na publicação relacionada à segunda análise interina. O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

Sobrevida livre de metástase

O tratamento com apalutamida se associou ao aumento da sobrevida livre de metástase (40,5 meses no grupo apalutamida; 16,2 meses no grupo placebo; HR = 0,30 IC95% 0,24 a 0,36). Este desfecho não foi relatado na publicação relacionada à segunda análise interina. O nível de certeza da evidência foi considerado moderado, em virtude de limitações metodológicas.

Qualidade de vida

O desfecho de qualidade de vida foi avaliado pela ferramenta EQ-5D 3L na primeira análise interina. Não houve relato de avaliação do desfecho de qualidade de vida na segunda análise interina. O tratamento com apalutamida se associou a uma redução de -0.99 ± 0.98 do escore em relação à linha de base, enquanto o grupo placebo apresentou uma redução maior na qualidade de vida, de -3.29 ± 1.97 no escore. O nível de certeza da evidência foi considerado baixo, em virtude de limitações metodológicas e imprecisão.

5.3.2 Segurança

Eventos adversos graves foram observados com maior frequência no grupo tratado com apalutamida em comparação ao placebo, 53% versus 27%, comparativamente. Os resultados de teste de hipótese não foram apresentados. Na primeira análise interina, eventos adversos associados à morte foram mais frequentes no grupo tratado com apalutamida, em relação ao placebo, com 17 casos versus 2 casos. De acordo com análise de intenção de tratar, considerando-se todos os pacientes randomizados, o número necessário para causar dano (NNH – *number needed to harm*) foi de 26 pacientes tratados para ocorrer uma morte¹¹. As causas de morte incluíram infarto agudo do miocárdio, parada respiratória, hemorragia cerebral, falência múltipla de órgãos, pneumonia e sepse. Na segunda análise interina, o número de mortes, incluindo as consideradas como eventos adversos, foi maior no grupo placebo (27%) do que no grupo tratado com apalutamida (22%).

No estudo clínico fase 2, os eventos adversos graves mais comumente observados nos pacientes tratados com apalutamida foram fadiga (4%), hipertensão (4%), melanoma maligno (4%)¹⁰.

Eventos adversos de qualquer gravidade ocorreram em 97,3% dos participantes tratados com apalutamida e em 93,7% dos participantes que receberam placebo. Os eventos adversos mais comuns foram fadiga (30,4% versus 21,1%); *rash* cutâneo (23,8% versus 5,5%), quedas (15,6% versus 9,0%); fratura (11,7% versus 6,5%); hipotireoidismo (8,1% versus 2,0%). Os resultados de teste de hipótese não foram apresentados¹¹.

No estudo fase 2¹⁰, os eventos adversos mais comumente observados foram fadiga (61%), diarreia (43%) e náusea (39%).

5.4. Avaliação econômica em saúde

5.4.1 Avaliação econômica – Proposta da Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo VI** do presente documento.

O modelo utilizado foi um modelo de Markov, com os seguintes estados de saúde: sobrevida livre de metástase, câncer de próstata resistente à castração metastático e morte. Para o desfecho de efetividade clínica, foram utilizadas as curvas de sobrevida global e de sobrevida livre de metástase do estudo SPARTAN, extrapoladas para um horizonte temporal de 10 anos. Foram considerados os custos diretos, relacionados ao tratamento, ao manejo de eventos adversos, manejo da doença sem metástase e com metástase. A perspectiva da análise foi a da Saúde Suplementar e a taxa de desconto utilizada foi de 5%.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$179.292,18 por ano de vida sem metástase, conforme **Tabela 10**. Para as estimativas de efetividade, foram utilizadas distribuições diferentes para a extrapolação das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de metástases nos grupos apalutamida e comparador (ADT). Os proponentes fazem referência à utilização dos critérios de informação AIC e BIC para a comparação entre os modelos de extrapolação, entretanto, os mesmos não foram apresentados no texto. É possível que a escolha de uma distribuição, em detrimento de outra, tenha afetado os resultados da análise, considerando-se que os coeficientes e interceptos do modelo de extrapolação foram os parâmetros mais associados à variabilidade de resultados, de acordo com o diagrama de Tornado apresentado na proposta.

Tabela 10 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da apalutamida do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Item	Horizonte temporal	Efetividade (SLM)	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Apalutamida (combinado a ADT)	10 anos	Não relatada	2,06	Não relatada	R\$ 369.747,58	R\$ 179.292,18/ano de vida sem metástase
ADT		Não relatada		Não relatada		

SLM: Sobrevida livre de metástase

5.4.2 Avaliação econômica – Proposta do Instituto Vencer o Câncer

O proponente apresentou análises de custo-efetividade e de custo-utilidade, que foram avaliadas a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo VII** do presente documento.

Foi apresentado um modelo de Markov, com avaliação dos desfechos clínicos de sobrevida livre de metástase, sobrevida global e anos de vida ajustado à qualidade de vida (QALY). A perspectiva adotada foi a da Saúde Suplementar, com horizonte temporal de 30 anos. A taxa de desconto aplicada não foi relatada. Os dados de efetividade clínica foram determinados com base nos achados do estudo SPARTAN. A extrapolação das curvas de sobrevida e de sobrevida livre de metástase foram realizadas utilizando-se distribuição log normal, porém não foram apresentadas justificativas para a adoção desta distribuição em detrimento de outras.

O caso base adotado foi de paciente de 66 anos com nmCRPC. Utilizou-se como comparador a ADT.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo efetividade incremental (RCEI) de R\$ 187.862,06/Ano livre de metástase, R\$ 273.814,05/ ano de vida ganho, R\$ 314.075,58/QALY (**Tabela 11**).

Tabela 11 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da apalutamida do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, Instituto Vencer o Câncer

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Apalutamida + ADT	Anos de vida livre de metástase: 4,16 Anos de vida ganhos: 7,11 QALYs: 5,45	Anos de vida livre de metástase: 2,40 Anos de vida ganhos:	R\$ 966.665	R\$ 451.378	R\$ 187.862,06/ Ano de vida livre de metástase

ADT	Anos de vida livre de metástase: 1,76 Anos de vida ganhos: 5,46 QALYs: 4,02	1,65 QALYs: 1,44	R\$ 515.286		R\$ 273.814,05/ Ano de vida ganhos R\$ 314.075,58/ QALYs
-----	--	------------------------	-------------	--	--

5.4.3 Avaliação econômica – Proposta da Janssen Cilag

O proponente apresentou uma análise de custo-efetividade, que foi avaliada a partir dos elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A avaliação encontra-se no **Anexo VIII** do presente documento.

O modelo apresentado foi de sobrevida por partição, com avaliação dos desfechos clínicos de sobrevida livre de metástase. A perspectiva adotada foi a da Saúde Suplementar, com horizonte temporal de 10 anos. A taxa de desconto aplicada foi de 5%. Os dados de efetividade clínica foram determinados com base nos achados do estudo SPARTAN. A extrapolação das curvas de sobrevida e de sobrevida livre de metástase foram realizadas, utilizando-se as distribuições log-normal e Weibull, de acordo com o melhor ajuste.

Como resultado da avaliação econômica, o proponente encontrou uma razão de custo-efetividade incremental (RCEI) de R\$ 90.420,21/ ano de vida sem metástase e de R\$ 350.644,81/ano de vida ganho (**Tabela 12**). Não foram apresentadas análises para o desfecho de anos de vida ajustado por QALY, embora este desfecho tenha sido avaliado no estudo SPARTAN.

Tabela 12 Razão de custo-efetividade incremental (RCEI) da apalutamida do estudo de avaliação econômica elaborado pelo proponente, Janssen-Cilag

Item	Efetividade	Diferença de efetividade	Custo	Diferença de custo	RCEI
Apalutamida + ADT	SLM: 3,83		640.969,65		

	AVG: 4,52	SLM: 2,18 AVG: 0,56		197.464,15	SLM: 90.420,21 AVG: 350.644,81
ADT	SLM: 1,65 AVG: 3,96		446.711,38		

5.5. Análise de impacto orçamentário

5.5.1 Proposta apresentada pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

A análise do impacto orçamentário foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo IX** do presente documento.

A análise principal apresentada considerou a enzalutamida como tratamento do nmCRPC. Entretanto, atualmente, a enzalutamida encontra-se disponível no Sistema de Saúde Suplementar apenas como tratamento do câncer de próstata metastático. Cenários alternativos foram apresentados, sendo um deles com exclusão da enzalutamida. O impacto orçamentário incremental relacionado à incorporação de apalutamida neste cenário foi de R\$ 26.476.213,80 em um ano e de R\$ 132.794.347 em cinco anos.

Não está claro se as análises de sensibilidade apresentadas se referem às análises principais, nas quais a enzalutamida foi utilizada como comparador, ou no cenário alternativo sem o uso da enzalutamida. Em virtude deste fato, as análises de sensibilidade não foram consideradas.

5.5.2 Proposta apresentada pelo Instituto Vencer o Câncer

A análise do impacto orçamentário foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo X** do presente documento.

Foram apresentados dois cenários. O primeiro cenário considerou a inclusão apenas da apalutamida, enquanto o segundo cenário considerou a inclusão da apalutamida e da enzalutamida. Para este relatório, foram considerados apenas os dados do primeiro cenário. O impacto orçamentário incremental em um ano foi calculado como R\$ 21,10 milhões e o impacto orçamentário incremental acumulado em cinco anos foi de R\$ 105,5 milhões.

As análises de sensibilidade evidenciaram que o principal parâmetro responsável por variação das estimativas foi o percentual de pacientes com câncer de próstata refratário não metastático refratário à castração, seguido pelo preço da apalutamida.

Não foram identificadas limitações em relação às análises apresentadas.

5.5.3 Proposta apresentada pela Janssen Cilag

A análise do impacto orçamentário foi avaliada a partir de elementos contidos no roteiro elaborado pela equipe técnica da ANS com base nas diretrizes metodológicas publicadas pelo Ministério da Saúde e adaptadas para o contexto da Saúde Suplementar. A análise encontra-se no **Anexo XI** do presente documento.

O proponente apresentou três cenários alternativos, sendo o primeiro com inclusão da apalutamida, e os outros dois tendo usado como comparador a enzalutamida, que não se encontra disponível no Sistema de Saúde Suplementar como tratamento do câncer de próstata não metastático. Desta forma, apenas o primeiro cenário foi considerado neste relatório.

O proponente encontrou um impacto orçamentário incremental em um ano de R\$ 6.292.531 e em cinco anos de R\$ 66.802.794. A análise de sensibilidade determinística evidenciou que o parâmetro cuja variabilidade mais influencia as estimativas foi a proporção de pacientes com nmCRPC, seguida da proporção de pacientes com alto risco de desenvolver metástase.

Considerando-se as diferenças observadas entre as três análises apresentadas, optou-se por realizar nova análise de impacto orçamentário na planilha padrão da ANS. Utilizou-se uma prevalência de 57,4 casos/ 100.000, com 2% de pacientes com nmCRPC e 65% de pacientes com alto risco de desenvolvimento de metástases. Estes dados foram extraídos dos relatórios dos proponentes, após a verificação da literatura referenciada. Os parâmetros epidemiológicos e de custos utilizados na nova análise de impacto orçamentário estão apresentadas nas **Tabelas 13 e 14**, respectivamente.

Tabela 13 Parâmetros epidemiológicos utilizados na nova análise de impacto orçamentário e respectivas fontes

Prevalência de câncer de próstata entre adultos do sexo masculino	0,0574	Organização Mundial da Saúde ³⁶
Percentual de pacientes com câncer de próstata com doença não metastática e resistente à castração	0,02	Liede 2013 ³⁷
Percentual de pacientes com alto risco de desenvolvimento de metástases	0,65	Hernandez 2015 ³⁸

Tabela 14 Parâmetros de custo utilizados na nova análise de impacto orçamentário e respectivas fontes

Custo	Valor anual	Análise de sensibilidade (\pm 10%)	Referência
Apalutamida	R\$ 29.854,04 (valor referente à 24 cx com 120 cps) Posologia: 4 cps ao dia	R\$ 26.868,64 a R\$ 32.839,44	CMED (PMC ICMS 18%)
Gosserrelina (ADT)	R\$ 17.933,20 (valor referente à 5 unidades de 10,8 mg) Posologia: 1 unidade a cada 12 semanas	R\$ 16.139,88 R\$ 19.726,52	CMED (PMC ICMS 18%)

O market share adotado foi de 50% no ano 1, com incrementos anuais de 10%, atingindo 90% no quinto ano. O impacto orçamentário incremental em um ano foi estimado em R\$ 22.210.259,19 e de cinco anos em R\$ 159.473.955,02 (**Tabela 15**). Realizou-se análise de sensibilidade, com variação dos custos da apalutamida e da gosserrelina em \pm 10%, conforme apresentado na **Tabela 14**. O impacto orçamentário incremental para o melhor cenário em um ano foi de R\$ 19.909.055,78 e em cinco anos de R\$ 142.950.869,68. Para o pior cenário, os valores obtidos foram, respectivamente, de R\$

24.511.462,59 e R\$ 175.997.040,37. O custo de tratamento após progressão da doença não foi considerado na análise de impacto orçamentário.

Tabela 15 Impacto orçamentário total

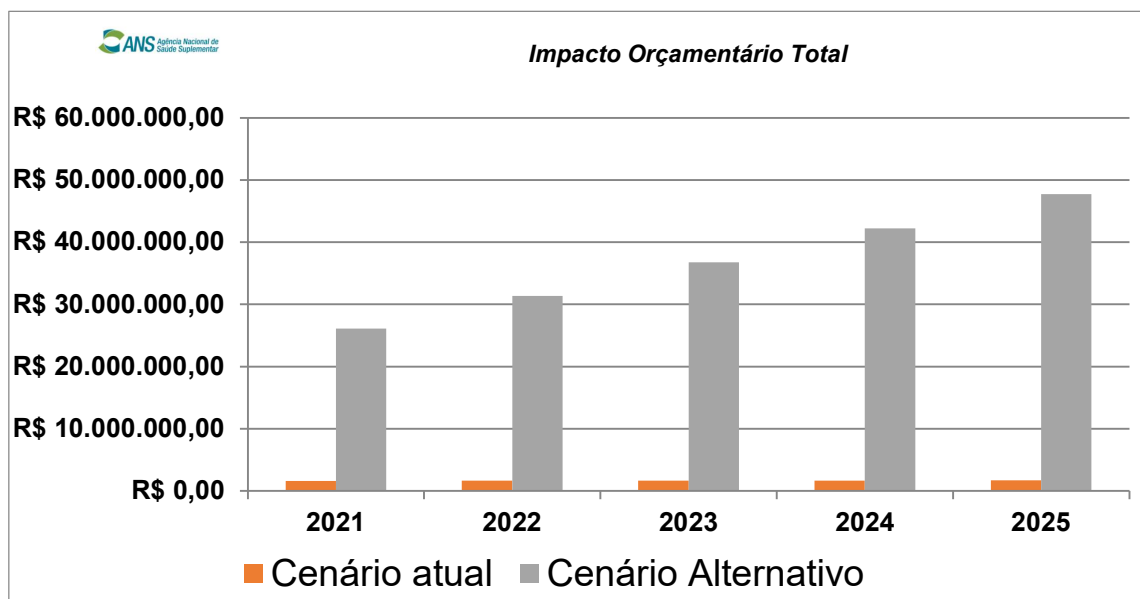
Período	Cenário de Referência		Cenário Alternativo	
2019	R\$	1.603.634,01	R\$	23.813.893,20
2020	R\$	1.622.561,27	R\$	28.589.442,19
2021	R\$	1.640.577,49	R\$	33.451.271,94
2022	R\$	1.657.871,35	R\$	38.396.181,45
2023	R\$	1.674.606,72	R\$	43.422.417,07
Total	R\$	8.199.250,83	R\$	167.673.205,86

Tabela 16 Impacto orçamentário incremental

Período	Cenário alternativo – caso base	Cenário alternativo – melhor cenário*	Cenário alternativo – pior cenário*
2021	22.210.259,19	19.909.055,78	24.511.462,59
2022	26.966.880,92	24.172.844,27	29.760.917,57
2023	31.810.694,46	28.514.790,63	35.106.598,29
2024	36.738.310,11	32.931.856,36	40.544.763,85
2025	41.747.810,35	37.422.322,63	46.073.298,07
Total	159.473.955,02	142.950.869,68	175.997.040,37

*Melhor e pior cenário obtidos pela variação de 10% em todos os parâmetros de custo simultaneamente.

Figura 3: Impacto orçamentário da inclusão da apalutamida



5.6. Avaliação por outras agências de ATS

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) fez uma recomendação condicional favorável ao tratamento com apalutamida em combinação com terapia de supressão androgênica em pacientes com câncer de próstata resistentes à castração, sem metástases detectáveis por exames de imagem, considerados de alto risco, mediante a negociação de preços do medicamento, para que se possa atingir uma relação de custo-efetividade aceitável. Caso esta condição não seja cumprida, o comitê se coloca como contrário ao reembolso da tecnologia. Observa-se que o tratamento está indicado apenas para pacientes com estado funcional preservado e sem fatores de risco para crises convulsivas. Observa-se ainda que a situação de alto risco foi definida como PSADT ≤ 10 meses, durante terapia de supressão androgênica contínua.

O *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) da Austrália não recomendou a incorporação da apalutamida, considerando que a tecnologia possa trazer benefícios substanciais para alguns pacientes ao aumentar a sobrevida livre de metástases, mas que o benefício em termos de aumento da sobrevida global permanece incerto.

O *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) apresenta uma avaliação da tecnologia em andamento, e, portanto, ainda indisponível e o *Scottish Medicines Consortium* da Escócia (SMC) não avaliou a tecnologia.

5.7. Implementação

A inclusão da tecnologia no rol da ANS não implicará em questões relacionadas à adequação de infraestrutura, equipamentos, ou uso de outras tecnologias de diagnóstico ou terapêuticas, outros insumos e capacitação de recursos humanos.

5.8. Considerações finais

A evidência atualmente disponível sobre eficácia da apalutamida para tratamento do nmCRPC é baseada em um ensaio clínico randomizado multicêntrico, com nível de evidência moderado. Adicionalmente, identificou-se um estudo fase dois com dados adicionais sobre a segurança do uso da apalutamida.

O ensaio clínico randomizado (estudo SPARTAN) evidenciou aumento da sobrevida global em pacientes tratados com apalutamida, em relação ao placebo, na segunda análise interina realizada, após um tempo de seguimento médio de 41 meses (HR = 0,75, IC95% = 0,59 a 0,96; nível de certeza da evidência moderado), assim como aumento da sobrevida livre de progressão (40,5 meses no grupo apalutamida comparado a 14,7 no grupo placebo; HR = 0,29, IC95% 0,24 a 0,36; nível de certeza da evidência moderado) e aumento da sobrevida livre de metástase (40,5 meses no grupo apalutamida; 16,2 meses no grupo placebo; HR = 0,30 IC95% 0,24 a 0,36; nível de certeza da evidência foi considerado moderado). O tratamento com apalutamida se associou a uma menor redução de qualidade de vida (EQ-5D 3L -0.99 ± 0.98 versus -3.29 ± 1.97 ; nível de certeza da evidência baixo). O tratamento com apalutamida se associou a uma maior ocorrência de mortes relacionadas a eventos adversos, na primeira análise interina, com NNH de 26 pacientes. Os eventos adversos mais comuns foram fadiga (30,4% versus 21,1%); *rash* cutâneo (23,8% versus 5,5%), quedas (15,6% versus 9,0%); fratura (11,7% versus 6,5%); hipotireoidismo (8,1% versus 2,0%). Na segunda análise interina, o número de mortes, incluindo as consideradas como eventos adversos, foi maior no grupo placebo (27%) do que no grupo tratado com apalutamida (22%). Os eventos adversos mais comuns foram fadiga (30,4% versus 21,1%); *rash* cutâneo (23,8% versus 5,5%), quedas (15,6% versus 9,0%); fratura (11,7% versus 6,5%); hipotireoidismo (8,1% versus 2,0%). Analisados conjuntamente, os dados indicam que os benefícios do tratamento com a apalutamida suplantam os riscos associados ao mesmo.

6. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Incidência de Câncer no Brasil - Estimativa 2018. *Rev Bras Cancerol.* 2018;64(1):119-120.
2. CONITEC M da S (Brasil). Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Adenocarcinoma de Próstata. *Diário Of da República Fed do Bras.* 2015. http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/DDT_Adenocarcinomadeprostata_CP.pdf.
3. Heidenreich A et al. EAU guidelines on prostate cancer. part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. *Eur Urol.* 2014;65(1):124-137.
4. Gleason D. Histologic grading and clinical staging of prostate carcinoma. In: Tannenbaum M, ed. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia: Lea & Fibiger; 1977:171-198.
5. Tomaszewski EL, Moise P, Krupnick RN, et al. Symptoms and Impacts in Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Qualitative Study Findings. *Patient.* 2017;10(5):567-578. doi:10.1007/s40271-017-0227-y
6. Asano E, Kim H, Del Aguila M, Navarro S, Fernandes R. Câncer de próstata com metástase óssea: impacto econômico para o Sistema de Saúde Suplementar brasileiro. *J Bras Econ da Saúde.* 2018;10(2):157-164. doi:10.21115/jbes.v10.n2.p157-164
7. Cookson MS, Roth BJ, Dahm P, et al. American Urological Association (AUA) guideline: Castration-resistant prostate cancer. 2018;(May):1-23. [http://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-\(2013-amended-2018\)](http://www.auanet.org/guidelines/prostate-cancer-castration-resistant-(2013-amended-2018)).
8. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, et al. EAU guidelines on prostate cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol.* 2014;65(2):467-479. doi:10.1016/j.eururo.2013.11.002
9. Sociedade Brasileira de Urologia. Diretrizes para o Câncer de Próstata. <http://portaldaurologia.org.br/medicos/wp-content/uploads/2017/06/50.pdf>. Published 2012. Accessed February 12, 2020.

10. Smith MR, Antonarakis ES, Ryan CJ, et al. Phase 2 Study of the Safety and Antitumor Activity of Apalutamide (ARN-509), a Potent Androgen Receptor Antagonist, in the High-risk Nonmetastatic Castration-resistant Prostate Cancer Cohort. *Eur Urol.* 0. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L610268375>.
11. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-1418. doi:10.1056/NEJMoa1715546
12. Saad F, Cella D, Basch E, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(10):1404-1416. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01649859/full>.
13. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide and overall survival in non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(11):1813-1820. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01998927/full>.
14. Bossi A, Dearnaley D, McKenzie M, et al. ATLAS: a phase 3 trial evaluating the efficacy of apalutamide (ARN-509) in patients with high-risk localized or locally advanced prostate cancer receiving primary radiation therapy. *Ann Oncol.* 2016;27(suppl_6):769TiP. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01295714/full>.
15. EUCTR2012-004322-24-PL. A Clinical study to assess the safety and effectiveness of ARN-509 in men with Castration-Resistant Prostate Cancer (prostate cancer not responsive to castration treatment). 2013. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01808437/full>.
16. NCT03371719. Radiation Therapy With or Without Apalutamide in Treating Patients With Stage III-IV Prostate Cancer. 2017. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01566646/full>.
17. NCT03488810. Apalutamide With Radiotherapy and Androgen Deprivation Therapy in Prostate Cancer. 2018. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01567825/full>.
18. NCT03767244. A Study of Apalutamide in Participants With High-Risk, Localized or Locally

- Advanced Prostate Cancer Who Are Candidates for Radical Prostatectomy. 2018.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01701505/full>.
19. NCT03899077. Radiotherapy Combined With a LHRH (Ant)Agonist Versus Apalutamide in Patients With Biochemical Recurrence After RP. 2019.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01931157/full>.
 20. NCT04108208. A Study of Apalutamide in Chinese Participants With Non Metastatic Castration Resistant Prostate Cancer (NM-CRPC). 2019.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01984820/full>.
 21. NCT04181203. Combined Apalutamide, Radiotherapy and LHRH Agonist in Prostate Cancer Patients After Prostatectomy. 2019.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02010266/full>.
 22. Rexer H, Graefen M. Phase III study for local or locally advanced prostate cancer : randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of apalutamide in patients with local high-risk prostate cancer or locally advanced prostate cancer receiving primary radiotherapy. *Urol A*. 2017;56(2):243-244. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01413459/full>.
 23. Saad F, Small E, Hadaschik B, et al. Patient (pt) reported outcomes (PROs) in SPARTAN, a phase 3, double-blind, randomized study of apalutamide (APA) plus androgen deprivation therapy (ADT) vs placebo (PBO) plus ADT in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Eur Urol*. 2018;17(2):e1070-e1071.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01572940/full>.
 24. Small EJ, Cella D, McQuarrie K, et al. Health-related quality of life (HRQoL) after progressive disease (PD) in SPARTAN: a phase III trial of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *Ann Oncol*. 2018;29(suppl_8):viii276-viii277.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01961675/full>.
 25. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. SPARTAN, a phase 3 double-blind, randomized study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (PTS) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol*. 2018;36(6):161.

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01715073/full>.

26. Graff JN, Saad F, Hadaschik BA, et al. Metastasis-free survival (MFS) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS) with prostate-specific antigen (PSA) decline to < 0.2 ng/ml following apalutamide (APA) treatment: post hoc results from the phase 3 spartan study. *J Urol.* 2019;201(4):e503. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01996825/full>.
27. Small EJ, Saad F, Chowdhury S, et al. Updated analysis of progression-free survival with first subsequent therapy (PFS2) and safety in the SPARTAN study of apalutamide (APA) in patients (pts) with high-risk non-metastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol.* 2019;37:144-144. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01942227/full>.
28. Smith MR, Perez-Ruixo C, Ackaert O, et al. Relationship between apalutamide (APA) exposure and metastasis-free survival (MFS) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from SPARTAN. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_8):viii271-viii302. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01961684/full>.
29. Graff JN, Smith MR, Saad F, et al. Age-related efficacy and safety of apalutamide (APA) plus ongoing androgen deprivation therapy (ADT) in subgroups of patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC): post hoc analysis of SPARTAN. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):5024. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01989835/full>.
30. Hadaschik BA, Saad F, Graff JN, et al. Efficacy and safety of apalutamide (APA) in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (NMCRPC) patients (PTS) with or without prior radical prostatectomy (RP) and/or external radiotherapy (XRT): post HOC analysis of spartan. *J Urol.* 2019;201(4 Supplement):e502-e503. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01996892/full>.
31. Mainwaring P, Small E, Uemura H, et al. Efficacy and safety of apalutamide (APA) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC) from SPARTAN: asian subpopulation. *Ann Oncol.* 2018;29(suppl_9):ix67-ix73. <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01935350/full>.

32. NCT01790126. The Role of Highly Selective Androgen Receptor (AR) Targeted Therapy in Men With Biochemically Relapsed Hormone Sensitive Prostate Cancer. 2013.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01540457/full>.
33. NCT01946204. A Study of Apalutamide (ARN-509) in Men With Non-Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. 2013.
<http://www.epistemonikos.org/documents/045d897055d55eb35db1011a996a438437ad50e2>.
34. NCT02531516. An Efficacy and Safety Study of JNJ-56021927 (Apalutamide) in High-risk Prostate Cancer Subjects Receiving Primary Radiation Therapy: ATLAS. 2015.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01491740/full>.
35. NCT02811809. Apalutamide Plus Intermittent Hormone Therapy Versus Intermittent Hormone Therapy Alone in Prostate Cancer. 2016.
<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01578312/full>.
36. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. Cancer Today.
<https://gco.iarc.fr/today/home>. Accessed June 4, 2020.
37. Liede A, Arellano J, Hechmati G, Bennett B, Wong S. International prevalence of nonmetastatic (M0) castration-resistant prostate cancer (CRPC). *J Clin Oncol*. 2013;31(15_suppl):e16052-e16052. doi:10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e16052
38. Hernandez R, Cetin K, Pirolli M, et al. Estimating high-risk castration resistant prostate cancer (CRPC) using electronic health records. *Can J Urol*. 2015;22(4):7858-7864.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26267023/>. Accessed June 4, 2020.

Proponente: Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: (inserir o título)

[illegible]

Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.	X				
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		X			
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		X			
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				

	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.		X			
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.		X			
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	X				
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.		X			
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.		X			
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			

Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
3	Não	Não foram apresentados os conflitos de interesse
4.1	Não	Não foi apresentado um resumo executivo estruturado.
5	Não	A contextualização da proposta não foi apresentada.
7.2	Não	As estratégias de busca não foram apresentadas.
7.3	Não	A data das buscas nas bases de dados não foram apresentadas.
8.6	Não	Os estudos excluídos não foram apresentados.
9.2	Não	Não foi realizada a avaliação da qualidade metodológica do estudo.

11	Não	As conclusões do PTC não foram apresentadas.
12	Não	Não foram apresentadas as recomendações.
13	Não	Não foram apresentadas as recomendações.
14	Não	Os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis não foram apresentados.

Anexo II: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Ciclo 2019/2020

Proponente: Instituto Vencer o Câncer

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: (inserir o título)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.			X		
Autores	2	Identifica os autores.		X			
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.		X			
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.				X	
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		X			

Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				17-18
Métodos							
Fontes de informação e estratégia de busca	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				18
	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.		X			
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.		X			
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.		X			
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.		X			
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				18
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.		X			
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				18
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				

	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				
Avaliação e interpretação das evidências	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				
	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.		X			
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				20-33
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				20-33
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	X				34-35
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	X				35
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	X				35
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			

Outros						
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X			

Fonte: Brasil, Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Diretrizes metodológicas: Elaboração de Pareceres Técnico-Científicos. Brasília, Ministério da Saúde, 4ª Edição 2014 (adaptado).

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	Os dados de contato não foram apresentados no documento, embora estejam apresentados no formulário da proposta.
2	Não	Os autores do documento não foram identificados.
3	Não	Os conflitos de interesse não foram declarados.
4.1	Não	O documento não contém um resumo executivo estruturado.
5	Não	Não foi apresentada contextualização no documento.
7.2	Não	As estratégias de busca não foram apresentadas. Existe apenas a seguinte menção no texto: 'Como a apalutamida é uma molécula de desenvolvimento recente, priorizou-se uma busca mais sensível com apenas um termo para avaliação de todos os estudos publicados a respeito da molécula, realizando filtragens para os critérios de inclusão manualmente.'
7.3	Não	Não houve menção à data em que as buscas foram realizadas.
7.4	Não	Não houve menção se as buscas foram restritas em relação à data de publicação.

7.5	Não	Não houve menção se as buscas foram restritas em relação ao idioma de publicação.
8.2	Não	Não foram apresentados os critérios de exclusão.
8.6	Não	O documento não apresenta a lista de estudos excluídos.
9.2	Não	O documento não apresenta a avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos.
13	Não	Não são feitas recomendações para as ações futuras.
14	Não	O documento não faz referência aos contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.

Anexo III: Análise de parecer técnico científico de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol - Proponente: Janssen-Cilag

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: (inserir o título)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Informações preliminares							
Dados de contato	1	Contém dados de contato suficientes para solicitação de informações adicionais.			X		
Autores	2	Identifica os autores.			X		
Conflito de interesse	3	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Resumo executivo	4.1	Apresenta um resumo executivo estruturado.	X				6-7
	4.2	O resumo executivo está em linguagem acessível.	X				6-7
Contextualização							
Contexto	5	Faz referência ao contexto que motivou a elaboração do PTC.		X			
Pergunta do PTC	6	Apresenta a pergunta de pesquisa a que o PTC está destinado a responder de maneira estruturada, explícita e específica.	X				30
Métodos							
	7.1	Apresenta as fontes de informação utilizadas e estas estão adequadas.	X				31

Fontes de informação e estratégia de busca	7.2	Apresenta as estratégias de busca utilizadas e estas estão adequadas.	X				31
	7.3	Indica a data em que a busca foi realizada.	X				31
	7.4	Utiliza busca sem restrição de data.	X				31
	7.5	Utiliza busca sem restrição de idioma.	X				31
Etapas e critérios na seleção de estudos	8.1	Apresenta critérios para inclusão de estudos.	X				30
	8.2	Apresenta critérios para exclusão de estudos.	X				31
	8.3	Indica os desenhos de estudo considerados.	X				30
	8.4	Os desenhos de estudo considerados são adequados para responder a pergunta de pesquisa.	X				30
	8.5	Apresenta a lista completa dos estudos incluídos.	X				35-36
	8.6	Apresenta a lista completa dos estudos excluídos e as razões para exclusão.	X				Anexo 1
	9.1	Todos os estudos relevantes identificados na busca foram incluídos.	X				

Avaliação e interpretação das evidências	9.2	Apresenta avaliação da qualidade metodológica dos estudos incluídos com ferramenta ou método validado.	X				Anexo 2
	9.3	Apresenta claramente os resultados dos estudos incluídos.	X				35-48
	9.4	Apresenta as estimativas de tamanho de efeito por meio de medidas como RR, RRR, NNT, OR, HR, DM, etc., acompanhadas de medidas de significância e precisão (valor de P e intervalo de confiança).	X				35-48
Discussão							
Discussão dos resultados	10	Discute os resultados dos estudos incluídos.	X				58-59
Conclusões/recomendações do PTC	11	Apresenta claramente as conclusões e recomendações do PTC.	X				58-59
Relevância clínica	12	As recomendações consideram a relevância clínica dos resultados encontrados.	X				58-59
Recomendações para ações futuras	13	Faz recomendações para ações futuras.		X			
Contextualização	14	Indica os contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.		X			
Outros							
Referências	15	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				59-69

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	Os dados de contato não consta no documento, embora estejam disponíveis no formulário da proposta.
2	Parcial	O documento indica ter autora da empresa Janssen-Cilag, entretanto não há identificação dos autores responsáveis pela elaboração do documento.
3	Não	Não foram apresentados os conflitos de interesse.
5	Não	O documento não apresenta a contextualização que motivou a elaboração do PTC.
13	Não	O documento não apresenta recomendações para ações futuras.
14	Não	O documento não faz referência aos contextos aos quais os resultados e recomendações são aplicáveis no âmbito da Saúde Suplementar.

ANEXO IV – Documentação das buscas

Data da busca: 05/02/2020

Restrição de idioma: Não

Restrição de data: Não

Pubmed

#1 apalutamide [Supplementary Concept] OR apalutamide OR 'ARN-509' OR Erleada

2 "Prostatic Neoplasms"[Mesh] OR (Prostate Neoplasms) OR (Neoplasms, Prostate) OR (Neoplasm, Prostate) OR (Prostate Neoplasm) OR (Neoplasms, Prostatic) OR (Neoplasm, Prostatic) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Cancer, Prostate) OR (Cancers, Prostate) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Cancer, Prostatic) OR (Cancers, Prostatic) OR (Prostatic Cancers) OR (Cancer of Prostate)

#3 #1 and #2 147

Cochrane Library

#1 apalutamide OR 'ARN-509' OR Erleada

#2 MeSH descriptor: [Prostatic Neoplasms] explode all trees

#3 (Neoplasm, Prostatic) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Neoplasms, Prostate) OR (Neoplasm, Prostate) OR (Prostate Neoplasms) OR (Prostate Neoplasm) OR (Neoplasms, Prostatic) OR (Cancers, Prostate) OR (Prostate Cancers) OR (Prostatic Cancer) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostate Cancer) OR (Cancers, Prostatic) OR (Cancer of Prostate) OR (Cancer, Prostate) OR (Cancer, Prostatic) OR (Prostatic Cancers)

#4 #2 OR #3

#5 #1 AND #4 91

Trials: 90

Epistemonikos

#1 apalutamide OR 'ARN-509' OR Erleada

2 (Prostate Neoplasms) OR (Neoplasms, Prostate) OR (Neoplasm, Prostate) OR (Prostate Neoplasm) OR (Neoplasms, Prostatic) OR (Neoplasm, Prostatic) OR (Prostatic Neoplasm) OR (Prostate Cancer) OR (Cancer, Prostate) OR (Cancers, Prostate) OR (Prostate Cancers) OR (Cancer of the Prostate) OR (Prostatic Cancer) OR (Cancer, Prostatic) OR (Cancers, Prostatic) OR (Prostatic Cancers) OR (Cancer of Prostate)

#3 #1 and #2 9

ANEXO V – Quadro-resumo das características dos estudos incluídos e avaliação do risco de viés - ensaio clínico randomizado SPARTAN.

Estudo: autores, desenho do estudo, origem	População e duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)	Qualidade da evidência (GRADE)
SPARTAN (ClinicalTrials.gov: NCT01946204)	Homens com adenocarcinoma de próstata não metastático refratários à castração e com tempo de duplicação dos níveis de PSA inferior a 10 meses (n = 1207)	Apalutamida 240 mg ao dia (n = 806), placebo (n = 401)	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de metástase Sobrevida livre de progressão Tempo até progressão sintomática Sobrevida global Tempo até o início da quimioterapia Sobrevida livre de segunda progressão Qualidade de vida Capacidade funcional Taxa de descontinuação por eventos adversos Eventos adversos Eventos adversos graves Desfechos intermediários: tempo até elevação do PSA, taxa de resposta avaliada pelo PSA 	<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de metástase <ul style="list-style-type: none"> AI1: 40,5 meses (APA) vs 16,2 (PLA) HR = 0,30 (IC95% = 0,24 a 0,36) AI2: Não avaliado ou relatado 	Moderada ^a
Smith 2018				<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de progressão <ul style="list-style-type: none"> AI1: 40,5 meses (APA) vs 14,7 (PLA) HR = 0,29 (IC95% = 0,24 a 0,36) AI2: Não avaliado ou relatado 	Moderada ^a
Saad 2018				<ul style="list-style-type: none"> Tempo até progressão sintomática <ul style="list-style-type: none"> AI1: HR = 0,45 (IC95% = 0,32 a 0,63) AI2: Não avaliado ou relatado 	Moderada ^a
Small 2019				<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida global <ul style="list-style-type: none"> AI1: HR = 0,70 (IC95% = 0,47 a 1,04) AI2: HR = 0,75 (IC95% = 0,59 a 0,96) 	Moderada ^a
Ensaio clínico randomizado multicêntrico				<ul style="list-style-type: none"> Tempo até o início da quimioterapia <ul style="list-style-type: none"> AI1: HR = 0,44 (IC95% = 0,29 a 0,66) AI2: HR = 0,60 (IC95% = 0,45 a 0,80) 	Moderada ^a
Financiamento: Janssen Research & Development				<ul style="list-style-type: none"> Sobrevida livre de segunda progressão <ul style="list-style-type: none"> AI1: HR = 0,49 (IC95% = 0,36 a 0,66) AI2: 55,6 meses (APA), 43,8 meses (PLA), HR = 0,55 (IC95% = 0,45 a 0,68) 	Moderada ^a
Tempo médio de seguimento: 20.3 meses (AI1) 41 meses (AI2)				<ul style="list-style-type: none"> Taxa de descontinuação por eventos adversos <ul style="list-style-type: none"> AI1: 10,6% (APA) vs 7% (PLA) Eventos adversos graves <ul style="list-style-type: none"> AI1: 24,8% (APA) vs 23,1% (PLA) AI2: 53% (APA) vs 27% (PLA) Eventos adversos associados à morte <ul style="list-style-type: none"> AI1: 10 casos (APA) vs 1 caso (PLA) 	Moderada ^a

				<ul style="list-style-type: none"> • Ai2: 17 casos (APA) vs 2 casos (PLA) <p>Eventos adversos (APA vs PLA)</p> <p>AI1:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga (30.4% vs. 21.1%) • Rash (23.8% vs. 5.5%) • Quedas (15.6% vs. 9.0%) • Fratura (11.7% vs. 6.5%) • Hipotireoidismo (8.1% vs. 2.0%) • Convulsão (0.2% vs. 0%) <p>AI2: 97,3% (APA) vs 93,7% (PLA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Qualidade de vida / Mudança em relação à linha de base (APA vs PLA) • AI1: -0.99 ± 0.98 vs -3.29 ± 1.97 • AI2: Não avaliado ou relatado • Capacidade funcional / Mudança em relação à linha de base (APA vs PLA) • AI1: 1.44 ± 0.87 vs 0.26 ± 1.75 • AI2: Não avaliado ou relatado 	<p>Baixa^{a,b}</p> <p>Baixa^{a,b}</p>
<p>Smith 2016 (ClinicalTrials.gov: NCT01171898)</p> <p>Ensaio clínico fase 2</p> <p>Financiamento: Aragon Pharmaceuticals, Inc. e Janssen Research & Development</p>	<p>Homens com câncer de próstata não metastático em castração química ou cirúrgica, com alto risco de progressão (n = 51)</p>	<p>Apalutamida 240 mg ao dia + ADT</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Desfechos de eficácia (não considerados neste relatório) • Desfechos de segurança: Eventos adversos, eventos adversos grau 3, eventos adversos associados à descontinuação permanente do tratamento 	<p>Eventos adversos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga (61%) • Diarréia (43%) • Náusea (39%) <p>Eventos adversos grau 3:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga (4%) • Hipertensão (4%) • Melanoma maligno (4%) <p>Eventos adversos associados à descontinuação permanente do tratamento:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fadiga (4%) • Aderência abdominal, tumor de medula óssea, tumor cerebral, câncer colorretal, 	

Tempo médio de seguimento: 26.9 meses				redução do apetite, hipersensibilidade à droga, disfagia, câncer de esôfago, compressão de raiz nervosa e <i>rash</i> macular (2% cada).	
--	--	--	--	--	--

ADT: *androgen deprivation therapy* (terapia hormonal); AI1: Análise interina 1; AI2: Análise interina 2; APA: Apalutamida; HR: Hazard ratio; PLA: Placebo

GRADE: a rebaixamento por limitação metodológica; b rebaixamento por imprecisão

Avaliação do risco de viés – Estudo SPARTAN

Randomização: Baixo risco de viés. Os participantes foram randomizados de forma estratificada, por meio de sistema automatizado.

Sigilo de alocação: Risco de viés incerto. Métodos para garantir o sigilo de alocação não foram apresentados (Ref Smith 2016 e Saad 2018).

Mascaramento de equipe e participantes: Baixo risco de viés para todos os desfechos abaixo. Utilização de comprimidos de placebo mimetizando a intervenção e declaração explícita sobre o desconhecimento da equipe envolvida no protocolo do estudo a respeito do tipo de tratamento utilizado.

- Sobrevida global
- Sobrevida livre de progressão
- Sobrevida livre de metástases
- Qualidade de vida
- Eventos adversos graves
- Eventos adversos leves

- Mortes associadas a eventos adversos

Mascaramento de avaliadores de desfechos: Baixo risco de viés para todos os desfechos abaixo. Utilização de comprimidos de placebo mimetizando a intervenção e declaração explícita sobre o desconhecimento da equipe envolvida no protocolo do estudo a respeito do tipo de tratamento utilizado, incluindo os responsáveis pela avaliação dos exames de imagem.

- Sobrevida global
- Sobrevida livre de progressão
- Sobrevida livre de metástases
- Qualidade de vida
- Eventos adversos graves
- Eventos adversos leves
- Mortes associadas a eventos adversos

Dados faltantes:

- Sobrevida global Baixo risco de viés. Análises interinas sendo realizadas de acordo com número de eventos pré-planejados.
- Sobrevida livre de progressão. Análises interinas sendo realizadas de acordo com número de eventos pré-planejados.
- Sobrevida livre de metástases. Análises interinas sendo realizadas de acordo com número de eventos pré-planejados.
- Qualidade de vida: Alto risco de viés. Dados de 365 participantes avaliados/ relatados (30,6%).
- Eventos adversos graves. Análises interinas sendo realizadas de acordo com número de eventos pré-planejados.
- Eventos adversos leves. Análises interinas sendo realizadas de acordo com número de eventos pré-planejados.
- Mortes associadas a eventos adversos. Análises interinas sendo realizadas de acordo com número de eventos pré-planejados.

Relato seletivo de desfecho: Baixo risco de viés. Desfechos relatados de acordo com a primeira versão do protocolo disponível no site clinicaltrials.gov.

Outras fontes de viés: Baixo risco de viés. Nenhuma outra fonte de viés foi identificada.

Anexo VI: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Elementos de identificação							
Título	1	Identifica o estudo como uma avaliação econômica, ou usa termos mais específicos, tais como "análise de custo-efetividade", e descreve as intervenções sob comparação.	X				2
Identificação	2	Apresenta nomes dos autores, nome da instituição responsável pelo estudo e o ano de realização.			X		
Resumo	3	Fornecer um sumário estruturado dos objetivos, perspectiva, contexto, métodos (incluindo o desenho do estudo e fontes de dados), resultados (incluindo o caso-base e as análises de sensibilidade) e conclusões.		X			

Antecedentes objetivos e	4	Fornece um relato do contexto mais amplo do estudo e apresenta a pergunta do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.		X			
Métodos analíticos							
População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				8
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				9
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				9
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				9
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				9
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				11-14

Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			X		
Mensuração e dos desfechos baseados em preferência (se aplicável)	13	Descreve a população-fonte e os métodos empregados na obtenção das estimativas de utilidade.				X	
Estimativa de recursos e custos	14	Quando utiliza estudo único, descreve os métodos usados na estimativa do consumo de recursos e na atribuição de valor a cada recurso utilizado. Quando utiliza modelo, descreve os métodos usados na estimativa de consumo de recursos associados aos estados de saúde e na atribuição de valor a cada recurso utilizado.	X				16-19
Moeda, data e taxa de conversão cambial (se aplicável)	15	No caso de emprego de valores financeiros internacionais ao estudo, informa data e taxa da conversão de moedas, bem como métodos usados para ajuste temporal e para a paridade do poder de compra.				X	
Método de modelagem	16	Informa o tipo de modelo analítico de decisão usado e justifica sua escolha. Fornece uma figura para demonstrar que a estrutura do modelo é robusta para o caso em análise.	X				10
Métodos analíticos de apoio	17	Descreve métodos analíticos que tenham sido empregados, tais como técnicas para lidar com dados faltantes, correção de meio ciclo, ajustes para heterogeneidade e incerteza nas estimativas.	X				11-15

Resultados							
Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.			X		11-16
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				20
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				22-24
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				26-27

Fontes:

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

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

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

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Parcial	Embora estes dados não estejam apresentados na proposta, os mesmos encontram-se disponíveis na proposta.
3	Não	O resumo executivo não foi apresentado.
4	Não	Não foram apresentados os aspectos de contextualização da análise econômica.
6	Não	As particularidades do sistema de saúde relevantes para a análise não foram descritas.
12	Parcial	Embora, estes dados não tenham sido apresentados no relatório da avaliação econômica, os mesmos estão disponíveis no parecer técnico-científico apresentado pelo proponente.
18	Parcial	Foram utilizadas distribuições diferentes para a extrapolação das curvas de sobrevida global e sobrevida livre de metástases para a apalutamida e o comparador (ADT). O texto faz referência à utilização dos critérios de informação AIC e BIC para a comparação entre os modelos de extrapolação, entretanto, os mesmos não foram apresentados no texto. A escolha de uma distribuição, em detrimento de outra, pode ter afetado os resultados, considerado que os coeficientes e interceptos do modelo de extrapolação foram os parâmetros mais associados à variabilidade de resultados, de acordo com o diagrama de Tornado.
21	Não	Não foram discutidas as limitações da análise, a generalização dos achados ou como os achados se ajustam ao conhecimento existente.

Anexo VII: Análise de estudo de avaliação econômica de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Instituto Vencer o Câncer

Estudo em análise: Apalutamida para câncer de próstata não metastático, resistente à castração, de alto risco

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				2
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				2-3
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.	X				2
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				6
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.		X			
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				2
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			X		

[illegible]

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X				3
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				3, 5
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				7-8
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				9

Fontes:

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

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

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

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
2	Não	Os nomes dos responsáveis pela elaboração do documento não foram apresentados.
3	Não	O relatório não apresenta um resumo executivo.
4	Não	Não foram fornecidas informações sobre o contexto do estudo e sua relevância para a tomada de decisão.
6	Não	O proponente não indica as particularidades do sistema de saúde relevantes para a análise.
10	Não	As taxas de desconto utilizadas na análise principal e nas análises de sensibilidade não foram relatadas.
12	Parcial	Os aspectos principais do ensaio clínico randomizado que deu origem aos dados de efetividade da análise não foram abordados no relatório da análise econômica, porém estão disponíveis no parecer técnico-científico elaborado pelo proponente.
21	Não	Os achados-chave, limitações e a generalização dos achados do estudo não foram discutidos
22	Não	Os potenciais conflitos de interesse dos autores do estudo não foram declarados

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Apalutamida para câncer de próstata não metastático e refratário a castração com alto risco.

[illegible]

População-alvo e subgrupos	5	Descreve as características da população da análise principal (caso-base) e dos subgrupos analisados, se aplicável, justificando a escolha dos subgrupos.	X				6
Contexto e localização	6	Indica as particularidades do sistema de saúde que sejam relevantes para a análise.		X			
Perspectiva do estudo	7	Descreve a perspectiva do estudo e os custos a ela relacionados.	X				6
Comparadores	8	Descreve as intervenções ou estratégias sob comparação e justifica sua escolha.			X		6
Horizonte temporal	9	Relata e justifica o horizonte de tempo em que os custos e as consequências para a saúde serão considerados.	X				6
Taxa de desconto	10	Relata e justifica a escolha da taxa de desconto adotada para custos e desfechos.	X				6
Escolha dos desfechos de saúde	11	Descreve quais desfechos foram usados como medida(s) de benefício na avaliação e sua relevância para o tipo de análise conduzida.	X				6
Mensuração da efetividade	12	Quando utiliza estudo único, descreve suas características e justifica seu uso como fonte suficiente de dado clínico de efetividade. Quando utiliza síntese da literatura, descreve os métodos empregados na identificação, seleção e síntese dos estudos relevantes.			X		8

[illegible]

Parâmetros do estudo	18	Relata os valores, os intervalos, as referências e, se usadas, as distribuições de probabilidades para todos os parâmetros. Relata as razões ou fontes para as distribuições usadas para representar a incerteza, quando apropriado. Fornece uma tabela para mostrar os valores dos insumos.	X				10-12
Estimativa de custos e desfechos incrementais	19	Para cada intervenção, relata os valores médios para as principais categorias dos custos e desfechos de interesse estimados. Relata as razões de custo-efetividade incrementais.	X				15
Caracterização da incerteza	20	Descreve os efeitos das incertezas para as estimativas de custo incremental, efetividade incremental e custo-efetividade incremental.	X				16-20
Discussão							
Achados, limitações, generalização e conhecimento atual	21	Sumariza os achados-chave do estudo e descreve como eles dão sustentação às conclusões alcançadas. Discute as limitações e a generalização dos achados e como os achados se ajustam ao conhecimento existente.		X			
Outros							
Conflito de interesse	22	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	23	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				21-24

Fontes:

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

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

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

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Parcial	O título menciona o termo evidências econômicas. A especificação do tipo de análise utilizada (custo-efetividade) é realizada no corpo do documento, página 6.
2	Não	Não foram apresentados os nomes dos responsáveis pela realização da análise.
3	Não	A proposta não apresenta um resumo executivo.
4	Não	Não foram fornecidas informações sobre o contexto do estudo ou a relevância da pergunta do estudo para a tomada de decisão.
6	Não	Não foram Indicadas as particularidades do sistema de saúde relevantes para a análise.
8	Parcial	Os comparadores utilizados foram identificados, porém não foi apresentada justificativa para a escolha dos mesmos.
12	Parcial	Não foram descritas as características do ensaio clínico randomizado SPARTAN que serviu de base de informação para os desfechos em saúde. Deve-se ressaltar, entretanto, que estes dados estão apresentados no parecer técnico-científico apresentado pelo proponente.

21	Parcial	Os achados-chave não são sumarizados. Não foram apresentadas as limitações e generalização dos achados.
22	Não	Os conflitos de interesse não foram apresentados.

Anexo IX: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: (inserir o título)

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.		X			
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				1
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				5
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				5
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				5
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				8

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência. (Vide Obs)	X				5
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				5
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X				5
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				X	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				6-7
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				X	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				X	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.		X			
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.		X			

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).		X			
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X			
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				5-9
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				10
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				10
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.			X		17
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Não foi apresentada a descrição do problema no relatório de análise de impacto orçamentário. Entretanto, estas informações foram disponibilizadas no parecer técnico-científico apresentado na proposta.
7	Obs	O cenário referência considerou a enzalutamida como tratamento do câncer de próstata não metastático refratário à castração. Entretanto, a enzalutamida está disponível apenas como tratamento do câncer de próstata metastático.
14	Não	Os componentes de custo da intervenção não foram descritos e as fontes para suas estimativas não foram relatadas.
15	Não	Os componentes de custo dos comparadores não foram descritos e as fontes para suas estimativas não foram relatadas.
16	Não	Não foram apresentados os custos associados.
17	Não	Não houve menção aos custos excluídos.
22	Parcial	Foram apresentadas considerações finais, porém não foram apresentadas as limitações da análise.
23	Não	Não foram apresentados os potenciais conflitos de interesse.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo X: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Instituto Vencer o Câncer

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Apalutamida para câncer de próstata não metastático e refratário à castração, de alto risco.

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.		X			
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				3
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				3-4
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				2
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				2
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				3-4
Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				3-4

Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				3
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X				4
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).				X	
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				2-3
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				X	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				X	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.		X			
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.		X			
Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).		X			

Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X			
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				1-5
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				6-7
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.			X		
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	X				9-11
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				12-14

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

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item nº	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	O problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada não foi abordado no relatório da análise de impacto orçamentário. Deve-se ressaltar, entretanto, que estes dados foram apresentados no PTC.
14	Não	Os componentes do custo da intervenção e respectivas fontes para suas estimativas não foram apresentados no relatório da análise de impacto orçamentário. Deve-se ressaltar, entretanto, que estes dados foram apresentados no relatório da análise de custo-efetividade.
15	Não	Os componentes do custo dos comparadores e respectivas fontes para suas estimativas não foram apresentados no relatório da análise de impacto orçamentário. Deve-se ressaltar, entretanto, que estes dados foram apresentados no relatório da análise de custo-efetividade.
16	Não	Os custos associados não foram apresentados. A análise de custo-efetividade não levou em consideração os custos de tratamento de eventos adversos.
17	Não	A proposta não apresenta os custos não incluídos.
21	Parcial	Não foi apresentado o impacto orçamentário incremental comparativamente entre os cenários alternativos.
23	Não	Os conflitos de interesse não foram apresentados no relatório da análise de impacto orçamentário.

(inserir outras linhas se necessário)

Anexo XI: Análise de estudo de impacto orçamentário de tecnologias em saúde no processo de atualização do Rol, Janssen Cilag

COGEST/GEAS/GGRAS/DIPRO/ANS, julho/2019

Estudo em análise: Apalutamida para tratamento do câncer de próstata não metastático, refratário à castração, de alto risco

Seção/Item	Item nº	Conteúdo para Verificação	Sim	Não	Parcial	NA	Pág.nº
Definições fundamentais da análise							
Descrição do problema	1	Descreve o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada.		X			
Identificação da tecnologia	2	Identifica a tecnologia em saúde proposta.	X				1
Identificação de comparador	3	Identifica um (obrigatório) ou mais (opcional) comparadores.	X				6
Perspectiva da análise	4	Apresenta a análise na perspectiva da Saúde Suplementar.	X				5
Horizonte temporal	5	Apresenta o horizonte temporal adotado para a análise.	X				5
Cenários a serem avaliados							
Quotas de mercado	6	Descreve a estimativa de quotas de mercado.	X				6

Cenário de referência	7	Descreve o cenário de referência.	X				5
Cenário alternativo 1	8	Descreve o cenário alternativo 1.	X				5
Cenário alternativo 2	9	Descreve o cenário alternativo 2 (se houver).	X				6
Cenário alternativo 3	10	Descreve o cenário alternativo 3 (se houver).	X				6
População-alvo							
Método	11	Descreve o método usado na estimativa da população de interesse.	X				8
Definição de subgrupos							
Necessidade de restrição	12	Justifica a necessidade de restrição de acesso à intervenção avaliada.				X	
Caracterização das restrições	13	Define critérios para acesso à intervenção: caracterização das restrições adotadas.				X	
Custos							
Componentes e fontes (intervenção)	14	Descreve os componentes do custo da intervenção avaliada e das fontes para suas estimativas.		X			
Componentes e fontes (comparadores)	15	Descreve os componentes do custo dos comparadores e das fontes para suas estimativas.		X			

Custos associados	16	Descreve os custos associados incluídos na análise (se houver).		X			
Custos não incluídos	17	Declara os custos não incluídos e justificativa (se houver).		X			
Ajustes	18	Descreve os ajustes econômicos adotados (se houver).				X	
Impacto orçamentário estimado e discussão							
Método	19	Descreve o método usado na estimativa do impacto orçamentário e justificativa para sua escolha.	X				5
Impacto por cenário	20	Apresenta o impacto orçamentário por cenário.	X				9-11
Impacto incremental	21	Apresenta o impacto orçamentário incremental em relação ao cenário de referência e comparativamente entre os cenários alternativos, quando apropriado.	X				12
Discussão	22	Apresenta as limitações da análise e as considerações finais.	X				15
Outros							
Conflito de interesse	23	Declara qualquer potencial para conflito de interesse dos autores do estudo.		X			
Referências	24	Informa as referências utilizadas para a elaboração do estudo.	X				17-18

Justificativa para itens de verificação marcados como "Não" ou "Parcial"

Item n°	Não / Parcial	Justificativa
1	Não	Não foram apresentadas informações sobre o problema de saúde para o qual se destina a intervenção avaliada no relatório da análise de impacto orçamentário. Cabe ressaltar que o proponente apresentou estas informações no PTC.
14	Não	Embora os componentes do custo da intervenção avaliada e respectivas fontes para suas estimativas não tenham sido apresentadas no relatório de análise de impacto orçamentário, estas informações encontram-se disponíveis no estudo de custo efetividade.
15	Não	Embora os componentes do custo do comparador avaliado e respectivas fontes para suas estimativas não tenham sido apresentadas no relatório de análise de impacto orçamentário, estas informações encontram-se disponíveis no estudo de custo efetividade.
16	Não	Não foram descritos os custos associados.
17	Não	Não foram apresentados os custos excluídos da análise.
23	Não	Os conflitos de interesse não foram apresentados no relatório da análise de impacto orçamentário.

ANEXO XII – Declaração de potenciais conflitos de interesses
Apalutamida para pacientes com câncer de próstata não metastático e refratários à castração, com alto risco de desenvolver metástase

1. Você já aceitou de alguma instituição, que pode ser beneficiada ou prejudicada financeiramente pela análise técnica da tecnologia, algum dos benefícios abaixo?	
<ul style="list-style-type: none"> • Reembolso por comparecimento a eventos relacionados à tecnologia • Honorários por apresentação, consultoria, palestra ou atividades de ensino • Financiamento para redação de artigos ou editoriais • Suporte para realização ou desenvolvimento de pesquisa na área • Recursos ou apoio financeiro para membro da equipe • Algum outro benefício financeiro 	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não
<ul style="list-style-type: none"> • Você possui apólices ou ações de alguma empresa que possa, de alguma forma, ser beneficiada ou prejudicada pela análise técnica da tecnologia? 	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não
<ul style="list-style-type: none"> • Você possui algum direito de propriedade intelectual (patentes, registros de marca, royalties) de alguma tecnologia ligada à proposta em análise? 	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não
2. Você já atuou como perito judicial na área tema da tecnologia em análise?	
<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não	
3. Você participa, direta ou indiretamente, de algum grupo citado abaixo cujos interesses possam ser afetados pela sua atividade na análise técnica da tecnologia?	
<ul style="list-style-type: none"> • Instituição privada com ou sem fins lucrativos • Organização governamental ou não-governamental • Produtor, distribuidor ou detentor de registro • Partido político • Comitê, sociedade ou grupo de trabalho • Outro grupo de interesse 	<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não <input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não
4. Você poderia ter algum tipo de benefício clínico com a análise técnica da tecnologia?	
<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não	
5. Você possui uma ligação ou rivalidade acadêmica com alguém cujos interesses possam ser afetados com a análise técnica da tecnologia?	
<input type="radio"/> Sim <input checked="" type="radio"/> Não	

6. Você possui profunda convicção pessoal ou religiosa que pode comprometer o que você irá escrever e que deveria ser do conhecimento público?	<input type="radio"/> Sim X Não
7. Existe algum aspecto do seu histórico profissional, que não esteja relacionado acima, que possa afetar sua objetividade ou imparcialidade?	<input type="radio"/> Sim X Não
8. Sua família ou pessoas que mantenham relações próximas possui(em) alguns dos conflitos de interesse listados acima?	<input type="radio"/> Sim X Não
Caso você tenha respondido “sim” a qualquer uma das perguntas anteriores, favor especificar: <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/> <hr/>	
Nome: Daniela Vianna Pachito	
Confirmo que todas as informações declaradas são verdadeiras e completas. Comprometo-me a informar se houver qualquer mudança em alguma das questões deste formulário que possa influenciar o interesse durante o desenvolvimento das atividades. Data: 27/02/2020 Assinatura: Daniela Vianna Pachito	

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